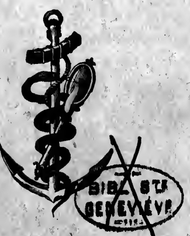
JANVIER-JUIN 1945 N°s 1 et 2

ARCHIVES
DE
MÉDECINE ET PHARMACIE
NAVALES

RECUEIL

PUBLIÉ PAR ORDRE DU MINISTRE DE LA MARINE

TOME CENT TRENTE-CINQUIÈME



PARIS
IMPRIMERIE NATIONALE
MDCCCCXLV

ARCHIVES

DE

MÉDECINE ET PHARMACIE

NAVALES

TOME CENT TRENTE-CINQUIÈME.

1 5 cm

ARCHIVES

DE

MÉDECINE ET PHARMACIE

NAVALES.

RECUEIL

PUBLIÉ PAR ORDRE DU MINISTRE DE LA MARINE.

TOME CENT TRENTE-CINQUIÈME.



PARIS

IMPRIMERIE NATIONALE

MDCCCCXLV

1.

I. TRAVAUX ORIGINAUX.

ESSAIS SUR L'AUTOLYSE DU POISSON SALÉ DES CÔTES DE MAURITANIE

PAR LE PHARMACIEN DE 1re CLASSE MORAND.

Au cours d'une étude entreprise par ordre de la Direction du Service de Santé de la 3e Région maritime et, portant sur les conditions de conservation d'un échantillon de poisson salé, nous avons eu l'occasion de suivre de près certains phénomènes que nous croyons susceptibles d'intéresser bon nombre de nos collègues : ceux en particulier que leurs fonctions actuelles peuvent placer en face de problèmes analogues. Les recherches bibliographiques, restreintes d'ailleurs, que nous avons entreprises dans ce domaine, nous ont montré qu'en France, tout au moins, la documentation était assez pauvre sur le sujet, c'est pourquoi nous avons cru utile de publier nos résultats et nos méthodes qui, s'ils n'évoquent rien de bien nouveau, nous semble avoir au moins le mérite d'apporter, les uns des références à peu près stables, les autres des moyens commodes et faciles à mettre en œuvre. Peut-être nous reprochera-t-on d'avoir considéré la question un peu trop en biologiste; nous avouons avoir cédé à une déformation que dix années de biologie nous ont fait subir; cependant reprochera-t-on à la chimie des fermentations tout comme à la chimie bactérienne, des rapports tellement étroits avec ce qu'il est convenu d'appeler la biologie, que toute frontière établie entre elles est arbitraire ou illusoire ? Nous sommes convaincus, tout au contraire que l'interprétation des techniques est un excellent moyen d'obtenir, sur ces sujets, à vrai dire fort peu explorés une vue infiniment plus féconde que celle qui peut résulter d'une étude entreprise sans orientation préalable sans parti pris, peut-être, mais aussi sans foi.

C'est dans cet esprit que désireux de voir cette étude consolidée, par de nombreuses observations, que nous proposons de donner tout d'abord des méthodes que nous avons utilisées, puis d'exposer les résultats auxquels elles nous ont conduit d'en discuter enfin la signification. Et l'on pourra constater que, par les moyens simples et pratiques, de la Chimie biologique, il n'est pas impossible de déborder largement en importance comme en signification le cadre vraiment trop étroit qui est généralement assigné au dernier né de la Chimie.

PREMIÈRE PARTIE.

Les modes d'analyses.

L'études des procédés analytiques applicables aux poissons salés nous a conduit à un choix de méthodes présentant les caractères suivants :

a. Ce sont en majorité des méthodes empruntées à la biologie; en dehors de toutes considérations de principe, nous avons eu le souci constant de réduire au minimum les exigences en matériel et en produits d'une nouvelle mise au point en utilisant des techniques que tout biologiste a bien en main;

b. Si leur précision n'est pas pour toutes du même ordre, elles permettent cependant de suivre aisément l'évolution du corps dosé;

c. Elles s'appliquent facilement à des opérations en série;

d. Elles sont rapides et permettent de réaliser en quelque sorte un instantané chimique des corps étudiés.

I. *Préparation de l'échantillon moyen.*

Lorsque les dosages porteront sur la totalité d'un prélèvement, on aura soin, après brossage soigné des pièces, de détacher des fragments dans toute l'épaisseur de l'animal, ceci afin que chacun d'eux représente, dans leurs proportions respectives les différents éléments du tissu considéré : peau, membrane, muscle, etc. Si au contraire, un corps doit être dosé dans telle partie, on isolera soigneusement au scapel l'élément étudié des tissus avoisinants. Dans tous les cas, les parties choisies seront finement divisées et conservées dans des récipients étanches.

II. *Déterminations physico-chimiques.*

1° Mesure colorimétrique du pH :

A l'aide d'une pince fine, prélever en différents points de l'échantillon moyen, du tissu sélectionné, ou de l'animal lui-même, de minces fragments de chair que l'on introduira dans un tube à hémolyse jusqu'à concurrence d'environ 10 centigrammes;. On ajoutera 2 centimètres cubes d'eau distillée (bi) neutre et, après agitation et repos de 5 à 10 minutes, une goutte de solution alcoolique de bromo-thymol à 0,2 p. 100. La coloration développée comparée à celle d'une gamme de référence, donnera le pH cherché.

La forte concentration en sels introduit certainement une erreur, dite «de sel» dans l'évaluation du pH, mais l'emploi du bleu de bromo-thymol la restreint d'une part et, d'autre part, nous ne demandons à cette détermination que l'approximation de la première décimale.

2° Humidité :

5 grammes de poisson, exactement pesés, sont portés à l'étuve à 100-110° jusqu'à poids constant, soit dP la diminution de poids; l'humidité pour 100 grammes de produits sera : $H = dp \times 20$.

On calculera en outre, le coefficient (*c*) = 100 : (100-H) qui servira à rapporter pour certains dosages les quantités trouvées à 100 grammes de produits secs.

Enfin, l'échantillon sera soigneusement broyé au mortier et conservé à l'exsicateur en vue de déterminations ultérieures. Remarquons en passant qu'une farine de poisson ainsi obtenue, si elle est un peu hygroscopique, est inodore et parfaitement inaltérable. Elle serait probablement susceptible d'applications alimentaires intéressantes.

III. *Déterminations chimiques. — Éléments minéraux.*

1° *Chlorures* : peser 1 gramme de farine de poisson sec et l'introduire dans un ballon de 100 centimètres cubes environ avec 75 centimètres cubes d'eau; agiter vivement à plusieurs reprises pendant 5 à 10 minutes, ajuster au trait, filtrer, prélever 10 centimètres cubes de filtrat que l'on versera dans un vase à saturation avec 5 centimètres cubes d'acide nitrique pur, 10 centimètres cubes de solution de nitrate d'argent déci-normale et 2 centimètres cubes de solution à 5 p. 100 d'alun de fer ammoniacle; titrer au sulfocyanure déci-normal. Soient *n* centimètres cubes versés :

L'expression $Cl = (10-n) \times 5,85$, donne en grammes et exprimée en ClNA, la quantité de chlorures de 100 grammes de poisson sec.

2° *Phosphores* (1) : le dosage du phosphore minéral, dont la majeure partie provient du sel employé, se fait aisément sur 1 centimètre cube de liqueur des chlorures, étendue à 10 centimètres cubes et traité par le réactif sulfo-molybdique, dans les conditions fixées par Denigès, à propos des phosphates urinaires. Cet élément ne présente d'ailleurs aucun intérêt; il n'en serait pas de même du phosphore organique, pour le dosage duquel on pourrait avoir recours à la méthode que nous avons indiquée pour le liquide céphalorachidien, mais l'énorme excès de la fraction minérale du phosphore par rapport à sa fraction organique rend ce dosage assez illusoire. C'est pourquoi nous n'avons pas tenu compte des résultats que nous a donnés cette détermination dans notre étude.

3° *Cendres :* si l'on désire faire cette détermination, un peu accessoire, on pourra incinérer la totalité du prélèvement qui a servi à la détermination de l'humidité : incinération qui doit être lente, faite au rouge sombre et poursuivie jusqu'à résidu parfaitement blanc. La diminution de poids observée au cours de cette opération, D*p*, multipliée par 20, puis par le coefficient (*c*) donne la teneur en cendres C de 100 grammes de poisson

sec. Sur ces cendres, on pourra effectuer la détermination des chlorures sans que leur volatilité introduise une erreur appréciable. Mais on se prive ainsi de la possibilité de faire sur la matière sèche précédente des dosages d'azote.

En possession de ces éléments nous pouvons évaluer les matières organiques brutes et les cendres déchlorurées du poisson sec, par les opérations suivantes :

$$MO = 100 - C$$
$$S = C - CL \quad \text{pour 100 grammes de poisson sec.}$$

Éléments organiques et produits de transformation.

1° *Azote total.*

Peser avec le maximum de soins, au 1/10° de milligramme si possible, 50 milligrammes de farine de poisson bien sèche, l'introduire sans perte dans un ballon dit «microkjeldahl» avec 5 centimètres cubes de liqueur cupro-sulfurique de Grigault ou 2 centimètres cubes 5 d'acide sulfurique pur auxquels on joindra une goutte de solution saturée de sulfate de potassium et 2 gouttes de sulfate de cuivre à 10 p. 100. L'acide sera versé de façon à entraîner soigneusement toute particule solide restée sur le col du ballon. Après addition d'un fragment de pierre ponce, le ballon sera maintenu légèrement incliné sur une petite flamme jusqu'à apparition de vapeurs blanches dans l'atmosphère qui surmonte la liquide en ébullition; on baissera encore la flamme et on coiffera le ballon d'un petit entonnoir ou d'une boule de verre soufflé. Le liquide noircit aussitôt, puis s'éclaircit pour devenir vert pâle en 30 minutes environ. Laisser alors refroidir et, à l'aide d'un fin jet de pissette laver les parois du ballon avec très peu d'eau distillée : le liquide s'échauffe beaucoup et, si une partie de la matière organique avait échappé à la destruction, il jaunirait aussitôt; on reprendrait alors le chauffage comme précédemment jusqu'à nouvelle décoloration.

Le liquide de destruction, refroidi complètement, sera versé ainsi que les eaux de lavage du microkjeldahl, dans une fiole jaugée de 500 centimètres cubes que l'on remplira au trait à l'eau distillée et agitera soigneusement. Sur 5 centimètres cubes de cette dilution, on effectuera la distillation en milieu alcalin selon Parnas et Wagner en recueillant le distillat dans 5 centimètres cubes de solution centi-normale d'acide sulfurique. On titrera à la micro-burette au centième de centimètre cube, l'acidité restante à la soude centi-normale, soit $\bar{n}$, l'expression :

$$NT = (5-n) \times 28$$

donnera l'azote total pour 100 grammes de poisson sec.

2° *Azote total non protéique.*

Peser 0 gr. 5 de poisson sec et l'introduire dans un ballon de 50 centimètres cubes, ajouter environ 20 centimètres cubes d'eau et laisser en contact au moins une heure en agitant fréquemment; après quoi on additionnera la bouillie formée de 25 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 20 p. 100 et assez d'eau pour faire 50 centimètres cubes; agiter encore, laisser déposer 30 minutes, filtrer et prélever 2,5 de filtrat que l'on introduira dans un microkjeldahl avec 1 centimètre cube de liqueur de Grigault ou 1 centimètre cube d'acide sulfurique pur, 1 goutte de solution saturée de sulfate de potassium, 2 gouttes de solution de sulfate de cuivre à 10 p. 100; enfin un petit fragment de pierre ponce. La destruction sera poursuivie comme plus haut, mais le premier temps est un peu plus long à cause de l'évaporation de l'eau. La distillation se fera de la même façon en recueillant toujours le produit dans 5 centimètres cubes de solution centi-normale d'acide sulfurique; le titrage est identique et conduit à verser n' centimètre cubes de liqueur centi-normale soude.

$$Nnp = (5-n') \times 0{,}56$$

donne l'azote total non protéique de 100 grammes de poisson sec.

3° *Azote albuminoïde ou protéique.*

Il est simplement calculé par la formule :

$$NP = NT - Nnp$$

Azote soluble :

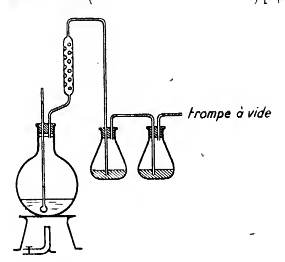
Constitution de la liqueur mère.

On reprendra l'échantillon moyen de poisson frais, non desséché dont on pèsera 5 grammes, puis à l'aide d'une pincée de sable ou mieux de quelques fragments de pierre ponce et de quelques centimètres cubes d'eau on fera au mortier une pâte aussi homogène que possible, après quoi, à l'aide de lessivages successifs avec de petites quantités d'eau distillée, on fera passer la totalité de la bouillie obtenue dans un ballon de 100-110 centimètres cubes; rincer enfin le mortier deux ou trois fois en faisant passer le liquide de lavage dans le ballon, compléter le volume à 100 centimètres cubes. Agiter plusieurs fois, attendre un quart d'heure environ et verser assez brusquement 10 centimètres cubes d'une solution de nitrate d'argent à 30 grammes par litre environ (la liqueur servant au dosage des chlorures urinaires convient parfaitement). Retourner deux ou trois fois le ballon, le précipité caillebotté qui se forme aux dépens du sel entraîne toutes les particules en suspens et crée une défécation suffisante pour que le liquide, jeté sur un filtre à plis pas trop serrés, passe clair rapidement. Il est parfois

cependant légèrement opalescent avec certains échantillons mais cet aspect ne gène nullement les opérations qui vont suivre (Martens).

Pour être plus précis, il faudrait à vrai dire tenir compte du volume des insolubles, ce que l'on pourra toujours faire, mais pratiquement ce volume n'est guère supérieur à celui de la défécation trichloracétique du sérum, selon MOOG, que l'on néglige couramment dans les dosages d'urée par exemple. En pratique, et surtout au cours des dosages comparatifs que nous avons en vue, on pourra se passer de cette correction.

Azote ammoniacal (méthode de Lecière modifiée) [2].



Sous cette forme nous dosons non seulement l'azote de l'ammoniac libre ou salafié, mais aussi celui des amines volatiles simples (mono-di-outri-méthylamine). C'est en somme l'ensemble des corps « odorants » du poisson.

Appareil : l'appareil dont nous nous servons est, sans modification, celui qui nous sert depuis longtemps au dosage de l'ammoniaque urinaire vraie; il est figuré ci-contre.

Sous sa forme la plus simple, il est constitué par un ballon de 500 centimètres cubes dans lequel plonge un barboteur à boule et que surmonte une petite colonne de Vigreux destinée à arrêter le brouillard d'entraînement; font suite deux flacons laveurs destinés à recevoir les liqueurs acides et dont le dernier est en relation avec une trompe à vide.

Technique : 20 centimètres cubes de la liqueur d'épuisement précédente (ou moins suivant la teneur présumée en composés ammoniacaux) sont introduits dans le ballon avec 100 centimètres cubes d'eau environ, quelques fragments de pierre ponce, et un petit morceau de paraffine

Dans le premier laveur, on met 20 centimètres cubes de solution cinquantième normale d'acide sulfurique teintés par trois gouttes de solution alcoolique de rouge de méthyle; dans le deuxième laveur on introduit de même 5 centimètres cubes de la même liqueur titrée également teintée. On projette enfin dans le ballon 1 gramme de carbonate de lithine, on bouche aussitôt, on met la trompe en marche de manière à réaliser un brassage régulier mais peu violent et on chauffe doucement le ballon; au moment où le liquide de ce dernier entre en ébullition, le brassage devra être maintenu assez fort pour qu'à aucun moment il ne se produise de surpression dans l'appareil. Après dix minutes d'ébullition, on éteint le feu et on laisse un peu refroidir en maintenant le courant d'air; les liquides des barboteurs sont alors quantitativement réunis (ils ne doivent pas avoir viré au jaune). On titre l'acidité restante par la soude cinquantième normale, à la burette au 1/20°, ce qui conduit à verser *n* centimètres cubes, jusqu'au virage feuille morte.

N ammoniacal $= (25 - n) \times 30{,}8 \times (c)$ en milligrammes pour 100 de poisson sec.

Azote uréique.

Délaissant le dosage gazométrique classique, nous avons adopté la méthode volumétrique de Levinson (3). Les quelques essais que nous avons faits nous ont montré que l'erreur par excès que l'on reproche généralement à cette méthode devient négligeable si l'on utilise en semi-micro-méthode.

Sur une prise de 15 centimètres cubes de la liqueur mère, d'épuisement, on fera agir un égal volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100; après passage de cinq minutes au bain-marie et une demi-heure d'attente, on filtrera le liquide dont on mesurera 20 centimètres cubes dans un erlenmeyer marqué V; après addition de quelques gouttes de phtaléine, cette liqueur sera neutralisée par la lessive de soude ajoutée goutte à goutte jusqu'à coloration rose (un petit excès ne gêne pas).

Dans un second erlenmeyer T, on versera 10 centimètres cubes d'eau distillée et 10 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 20 p. 100 que l'on neutralisera de même; après quoi chaque erlenmeyer recevra 10 centimetres cubes de solution d'hypobromite de soude diluée au 1/10° (10 centimètres cubes du réactif classique amené à 100 centimètres cubes à l'eau distillée). Attendre cinq minutes, ajouter 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 10 p. 100 et quelques cristaux d'iodure de potassium. Agiter et attendre cinq minutes. L'iode libéré dans les deux erlenmeyers par l'excès d'hypobromite est titré par la solution décinormale d'hyposulfite de soude.

(Emplois d'amidon récent comme indicateur). On obtient ainsi deux chiffres :

Nu pour l'erlenmeyer U.

Nt pour l'erlenmeyer T.

D'autre part, 10 centimètres cubes de liqueur mère primitive seront neutralisés en présence de phtaléine (par un acide ou par un alcali décinormal suivant sa réaction). On y ajoute 5 centimètres cubes de solution de formol diluée au 1/2 et neutralisée et on titre selon Ronchèse à la soude décinormale l'acidité apparue; on obtient ainsi un troisième chiffre Nf

L'expression : $[(Nt\text{-}Nu) \times 102\text{-}(Nf \times 30,8)] \times (c)$ donne en milligrammes la quantité d'azote correspondant à l'urée de 100 grammes de poisson sec.

Acide urique (méthode de Grigault et Laudat).

2 centimètres cubes du filtrat trichloracétique précédent seront traités par 1 centimètre cube de solution de carbonate de soude à 40 p. 100 puis par 0,3 centimètre cube de réactif phosphotungstomolybdique de Grigault; on y ajoute 0,7 d'eau et on compare au colorimètre la coloration obtenue après cinq minutes à celle que donne dans les mêmes conditions une solution étalon d'acide urique à 5 milligrammes par litre (dilution au 1/10 de l'étalon classique : 1 centimètre cube de solution étalon, 1 centimètre cube de carbonate de soude, 1 centimètre cube d'acide trichloracétique, 0,3 centimètre cube de réactif et 0,7 d'eau. Si N est l'épaisseur de l'étalon, N, celle de la solution au moment où se trouve réalisée l'égalité des teintes, l'expression :

$$\frac{N}{N'} \times 11 \times (C)$$

donne en milligrammes pour 100 grammes de poisson la teneur en acide urique qu'on pourra toujours exprimer en azote à l'aide d'un coefficient convenable.

7° *Corps xanthourique.*

On les doserait très aisément par la méthode de Haycraft-Deniges, mais en prenant soin d'opérer sur un liquide d'épuisement non déféqué à l'argent; cependant, comme l'obtention d'un liquide privé de particules en suspension est difficile à obtenir dans ces conditions et que, d'autre part, ce dosage ne présente guère plus d'intérêt que celui de l'acide urique nous n'en avons pas poussé plus loin la mise au point et nous n'avons pas tenu compte dans nos observations des résultats obtenus.

8° *Créatinine et créatine.*

10 centimètres cubes de liquide primitif sont placés dans un ballon

de 50 centimètres cubes avec 1 centimètre cube de solution saturée d'acide picrique et 0,5 centimètre cube de soude à 10 p. 100 de NaOH. Après cinq minutes de repos compléter à 50 centimètres cubes et comparer à l'étalon colorimétrique classique constitué par une solution de bichromate de potasse à 24 gr. 54 par litre; un témoin étant placé dans la cuve du colorimètre et vu sous une épaisseur de 8 millimètres; le liquide est lui-même considéré sous N millimètre à l'égalité des teintes.

Créatinine : en milligrammes pour 100 de poisson sec égal :

$$\frac{178}{N} \times (c).$$

La même opération répétée sur un liquide d'hydrolyse constitué par une prise d'essai de 10 centimètres cubes traité au bain-marie bouillant par 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique normal pendant quatre heures donne la créatine totale (préformée plus apparue).

La différence entre ce résultat et le précédent donne la créatine.

Les chiffres obtenus n'ont d'ailleurs qu'une valeur relative; le plus intéressant est celui de la créatinine que l'on trouve constamment dans le poisson séché.

9° *Acides organiques volatils dits « acides de fermentation » (Goiffon)* (4)

Bien que cette dénomination d'acides de fermentation soit dans le cas qui nous occupe assez impropre, nous allons conserver ce terme afin de respecter l'individualité du dosage et éviter une confusion avec le dosage des acidités fonctionnelles tel que nous le pratiquerons plus loin. Nous avons appliqué ici la méthode que Goiffon a donnée pour le dosage de tels acides dans les sels et que Babin a lui-même appliquée à l'urine (5). Elle s'est révélée excellente.

Technique : On prélèvera environ 30 centimètres cubes de liquide d'épuisement et on y ajoutera la valeur d'une demi-cuillerée à café de chaux éteinte non carbonatée, on agitera vivement et on contrôlera à l'aide de quelques gouttes de phaléline la réaction franchement alcaline du milieu. On filtrera pour recueillir 25 centimètres cubes de liquide rose bien clair.

Pendant la filtration, on aura préparé le témoin de coloration en mesurant successivement 5 centimètres cubes de solution d'oranger IV à 0,2 p. 1.000; 1, 2 centimètres cubes d'acide chlorhydrique décinormal et de l'eau distillée en quantité suffisante pour faire 80 centimètres cubes (on pourra aussi comme le fait Babin avoir recours à l'étalon artificiel à base de perchlorure de fer).

D'autre part, on disposera de deux récipients en verre, bien identiques et marqués d'un trait à 60 centimètres cubes (Bécher en pyrex par exmple, ou à la rigueur deux fioles à potion type « marine » choisies bien semblables).

Dans l'un on versera le témoin de coloration, dans l'autre les 25 centimètres cubes de liquide filtré auquel on ajoutera avec précaution d'abord de l'acide chlorhydrique normal puis décinormal, jusqu'à décoloration sans excès; on versera alors 5 centimètres cubes de la solution d'oranger IV et à la burette de la solution décinormale d'acide jusqu'à ce que la coloration semble identique au témoin; on ajoutera ensuite de l'eau distillée jusqu'aux environs du trait marqué 60; le liquide pâlit, on y verse à nouveau de la solution décinormale jusqu'à nouvelle égalité des teintes avec le témoin.

Il faut s'arranger à faire coïncider les teintes au moment où les volumes sont égaux à 60 centimètres cubes dans les deux récipients.

Soit *n* centimètres cubes de solution acide décinormale versée; l'expression :

$$(n-1{,}2) \times 88 \times (c)$$

exprime en centimètres cubes de solution $\frac{n}{10}$ la quantité d'acide de fermentation de 100 grammes de poisson sec.

Enfin, sur ce qui reste de liquide d'épuisement on aura soin :

1° De vérifier la présence presque continuelle de corps peptoniques à l'aide de la réaction du biuret et en comparant les résultats des précipitations trichloracétiques, phosphotungstique et au Tanret;

2° De rechercher le tryptophane par sa réaction à l'eau bromée;

3° De caractériser, s'il en est besoin, l'indol.

On utilisera pour le faire la technique souvent décrite de Salkowsky;

4° De faire toutes les réactions courantes des ptomaïnes et ceci a une importance considérable comme nous le verrons : précipitation des réactifs des alcaloïdes, réduction du nitrate d'argent, coloration à l'acide azotique et à la potasse; mais seulement après précipitation des composés protéiques. Cependant on ne se servira des indications données par cette recherche que comme orientation pour une caractérisation plus précise de ces corps, suivant la méthode que nous indiquerons plus loin.

9° *Azote polypeptidique* (méthode du double azote).

Peser deux fois 1 gramme de poisson que l'on triturera au mortier avec un peu de sable et environ 20 centimètres cubes d'eau, on fera passer la bouillie obtenue dans deux ballons de 100 centimètres cubes et on rincera le mortier en joignant les eaux de lavage sans que le volume total dépasse 40 centimètres cubes. On ajoutera alors 50 centimètres cubes d'acide trichloracétique à 20 p. 100 dans un des ballons marqué T et 50 centimètres cubes d'acide phosphotungstique dans un second marqué P. Après attente de trente minutes on complétera à 100 centimètres cubes. On agitera soigneusement et on filtrera.

Une prise de 5 centimètres cubes de chaque filtrat sera détruite au microkjedahl exactement dans les mêmes conditions que celles de l'azote total non protéique et les liquides de destruction seront de même distillés selon Parnas et Magner, dans 10 centimètres cubes de solution centinormale d'acide sulfurique. L'acidité restante étant titrée par la solution centinormale de soude; ce qui conduit à deux chiffres : *nt* pour le ballon T et *np* pour le ballon P. Azote polypeptique :

$(np-nt) \times 280 \times (c)$ milligrammes pour 100 grammes de poisson sec.

Ce résultat donne en réalité l'azote total des polypeptides ou plus exactement des peptides car il y a toujours des peptones dans le poisson. Il ne recoupe pas le chiffre qui apparaît dans le dosage ci-après où n'intervient que l'azote fonctionnel de ces mêmes corps.

10° *Dosages des radicaux fonctionnels amino-acides.* (6) (7)

Il semblait intéressant de pousser l'investigation plus avant dans la structure des groupements peptidiques et de connaître en particulier quelle était la part azotée dévolue aux groupements fonctionnels seuls intéressants en réalité. C'est ce que nous avons tenté en adaptant à nos besoins une méthode très fine due à Martens et qui a été appliquée à l'étude du Nuoc-Mann. Elle est basée sur la différence des solubilités des complexes protidiques dans les liquides hydroalcooliques et sur une étude attentive des zones de pH dans lesquelles s'observent la saturation fractionnée des acides et bases caractéristiques du groupement amino-acides. C'est ainsi qu'à condition de partir d'une base de pH égale à 6,8, et d'opérer en milieu alcoolique à 80 %, la saturation des acides jusqu'au pH 9,3 s'opère sur la totalité des carboxyles des acides aminés et des peptides tandis qu'un retour à pH = 5,5 sature les fonctions aminées des acides aminés et des peptides. D'autre part, un titrage alcalimétrique poussé jusqu'à pH = 8,3 dans l'alcool à 55 % sature l'acidité des carboxyles des acides aminés et de 71 % des peptides.

Dans ces conditions, et en tenant compte de ce que les auteurs ont établi, nous opérons comme suit :

0,5 grammes de poisson (échantillon moyen) exactement pesés sont broyés avec un peu de sable fin et entraînés quantitativement dans un ballon de 50 centimètres cubes à l'aide d'alcool à 80 ajouté par petites portions. Le mortier est rincé à plusieurs reprises avec ce même liquide que l'on joint à la liqueur d'épuisement jusqu'à concurrence de 50 centimètres cubes; agiter fréquemment pendant un quart d'heure environ et filtrer sur filtre à plis. Prélever 10 centimètres cubes du filtrat que l'on introduit dans un petit erlenmeyer, y ajouter quelques gouttes de

teinture de tournesol sensible, on obtient en général une coloration rose que l'on fera passer au violet par addition ménagée de solution 50° normale de soude de manière à réaliser un pH sensiblement égal à 6,8. Si comme cela se présente quelquefois, la couleur primitive était franchement bleue, amener à teinte sensible par addition prudente d'acide chlorhydrique $\frac{N}{50}$.

On ajoutera alors 3 gouttes de solution de bleu de thymol (thymol phtaléine) en solution alcoolique à 0,25 % et on titrera par la soude N/50 jusqu'à virage au bleu franc sans mélange de teinte plus ou moins verdâtre (pH de virage à 9,3). Ceci donne un premier chiffre : *a*.

Aussitôt après, ajouter au liquide bleu, 3 gouttes de solution alcoolique de rouge de méthyl et titrer à nouveau à l'acide chlorhydrique 1/50° normal jusqu'à virage au rouge oranger, le pH est ramené alors sensiblement à 5,5. On obtient ainsi une seconde valeur *b*.

Exécuter enfin un troisième dosage en mélangeant 10 centimètres cubes de liquide alcoolique à 80° et 6,8 centimètres cubes d'eau distillée bouillie (on est alors aux environs de 55°) en présence de 3 gouttes de solution alcoolique phénolphtaléiné à 1 % et en s'arrêtant dès qu'apparaît la coloration rose pâle (pH final du milieu = 8,3).

Ce qui conduit à trouver un chiffre *c*.

Ces trois valeurs seront corrigées en refaisant un premier titrage avec 10 centimètres cubes d'alcool à 80° en présence de bleu de thymol (*a'*) puis du rouge de méthyl (*b'*).

Un second titrage avec 10 centimètres cubes d'alcool à 80° additionné de 6,8 centimètres cubes d'eau bouillie en présence de phtaléine (*c'*) et en effectuant les opérations suivantes :

$$A = a - a'$$
$$B = b - b'$$
$$C = c - c'$$

La burette utilisée sera graduée au minimum au 1/20° de centimètre cube, A donne la valeur de tous les carboxyles des acides aminés et des peptides; C correspond à 71 % des carboxyles des acides aminés; B représente la totalité des fonctions aminées des acides aminés et des peptides.

Dès lors, trois cas se présentent :

Ou A = B, et les fonctions carboxyles et amines sont en quantités égales dans les corps dosés;

Ou A est plus petit que B et B — A donne la valeur de l'excès de fonctions amines sur les carboxyles, c'est-à-dire celles des acides dits aminés.

Ou A est plus grand que B et A — B représente l'excès des carboxyles

libres de ces mêmes corps des acides dicarboxylés. Ceci dans la prise d'essai.

D'autre part, $\frac{(D = A - C) 100}{71}$ représente la valeur des acides aminés totaux et :

E = A — D conduit à l'azote fonctionnel des peptides.

Pour donner une idée de la répartition des groupements fonctionnels amines ou acides, nous conduisons le calcul de la façon suivante :

1° Azote total des fonctions amines ou azote aminé total :

$B \times 280 \times (c)$ milligramme pour 100 grammes.

2° Répartition des groupements amino-acides :

Si A = B :

Acides aminés = $\frac{D}{A} \times 100$ pour 100 d'azote aminé total.

peptides $\frac{E}{A} \times 100$ pour 100 d'azote aminé total.

Si A est plus petit que B :

Acides mono-aminés = $\frac{D-(B-A)}{A} \times 100$ pour 100 d'azote aminé total.

Acides di-aminés = $\frac{B-A}{A} \times 100$ pour cent d'azote aminé total

Peptides = $\frac{E}{A} \times$ pour 100 d'azote aminé total.

Si A plus grand que B :

Acides aminés bi-carboxylés = $\frac{A-B}{A} \times 100$ pour 100 d'azote aminé total.

Acides aminés mono-carboxylés = $\frac{D-(A-B)}{A} \times 100$ pour 100 des carboxyles totaux.

Peptides = $\frac{E}{A} \times 100$ pour 100 des carboxyles totaux.

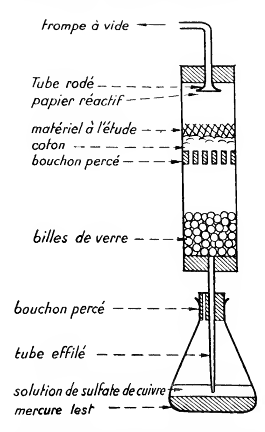
Cette série de calculs est, nous le verrons, plus loin des plus intéressante car elle permet de suivre grâce à un procédé fort élégant, et d'une façon remarquablement fine, le processus de la protéolyse.

11° *Recherches de l'hydrogène sulfuré.*

Nous avons pour cette recherche adopté la méthode utilisée à l'étranger pour le contrôle des viandes (8).

Le petit appareil que nous avons construit à cet effet sera très simplement constitué par un gros tube à essai sans fond, obturé par deux bouchons de caoutchouc. L'un porte un tube à extrémité affilée, l'autre une

tubulure à base rodée ou simplement obtenue par soufflage et éclatement d'un tube fermé, les bavures étant aplaties sur une surface bien régulière. A l'intérieur du tube à essai et environ aux deux tiers de sa hauteur est enfoncé un autre bouchon également percé; le compartiment inférieur est à demi rempli de billes de verre de moyen diamètre. Juste au-dessus du bouchon, la partie supérieure contient un petit tampon de coton pas



trop serré; enfin le tube effilé est engagé dans un bouchon de liège dont on a enlevé un secteur et qui ferme un petit erlenmeyer de 100 à 150 centimètres cubes. Ce dernier contiendra une solution de sulfate de cuivre à 4 ou 5 %; si on le désire, la stabilité de l'ensemble sera assurée par une masse de mercure déposée au fond du récipient (figure ci-contre). Pour faire une recherche on commencera par préparer des rondelles de papier filtre d'un diamètre un peu supérieur à celui du tube de dégagement à base rodée en se servant d'un perce-bouchon bien affûté comme emporte-pièce; on les trempera dans une solution d'acétate de plomb

à 15 ou 20 % et on le laissera sécher; à l'abri des vapeurs elle se conserve longtemps. Enfin au moment de l'emploi et après avoir déposé quelques menus fragments de poisson sur le tampon de la chambre supérieure on humectera la base rodée ou la collerette et on appliquera dessus la rondelle de papier réactif qui devient humide par capillarité. On bouchera aussitôt l'appareil qui sera relié à une trompe aspirant un courant d'air très lent. En enfonçant plus ou moins le bout effilé du tube inférieur dans la solution cuivrique on réalisera un barbotage par absorbtion de l'air qui le privera de gaz sulfhydrique sans que le liquide risque de venir souiller le tampon de coton. On laissera de la sorte le courant d'air passer pendant deux ou trois heures ou plus s'il est besoin et on observera la coloration prise par le disque de papier.

Cet ensemble fort simple a l'avantage d'obliger la totalité de l'atmosphère de la chambre laboratoire constamment renouvelée de traverser une mince membrane humide chargée de réactif; cet appareil est ainsi fort sensible et a de plus l'avantage de permettre une observation très commode du développement des organismes générateurs d'hydrogène sulfuré. Si on le désire, l'appareil pourra être porté au bain-marie ou à une température facilitant le développement optimum des bactéries; il suffira de remplacer le bouchon inférieur par un autre à deux trous portant un tube d'arrivée d'air assez haut, et le système, lesté par son mercure, se maintient aisément dans le bain thermostatique.

Annexe I.

Essai de séparation des acides volatils (9).

Il est parfois intéressant de pousser plus avant les recherches sur les acides qui se forment soit au cours de l'hydrolyse, soit au cours de la putréfaction. Pour y parvenir il est évident que ces dernières doivent au préalable avoir été poussées au maximum d'intensité et jusqu'à la limite compatible avec les conditions de température et de concentration.
limite compatible avec les conditions de température et de concentration
C'est donc surtout à des produits résultant d'une activité autolytique ou bactérienne prolongée que nous nous adresserons.

Une prise d'essai suffisante (200-300 centimètres cubes) de liquide à étudier sera franchement acidifiée par 10 centimètres cubes de solution d'acide phosphorique à 10 % et distillée dans un petit appareil simple, en s'aidant du vide au besoin, de manière à recueillir au moins 90 % du distillat. On opérera de préférence en présence de quelques grains de pierre ponce et d'un petit fragment de paraffine, car ce liquide mousse beaucoup. La distillation sera aussi rapide que possible.

Après quoi, sur ce liquide contenant les acides volatils, on opérera selon Duclaux. Rappelons brièvement la technique : après avoir déterminé sur une partie aliquote, l'acidité totale du produit et l'avoir amené au besoin à ne contenir que 1 ou 2 % d'acidité totale exprimée en acide acétique on en prélèvera 100 centimètres cubes que l'on distillera à nouveau dans un appareil simplement constitué d'un ballon de 250 à 300 centimètres cubes en relation avec un réfrigérant ordinaire. Au cours de cette distillation on recueillera 10 prises successives de 10 centimètres cubes de petits ballons ou de minces éprouvettes. Chacune de ces prises sera saturée à part, par une solution alcaline titrée quelconque — l'eau de chaux de préférence — en présence de tournesol — et voisine suivant les cas de la concentration 1/50e ou 1/20e normale. On aura soin d'éviter chaque dosage de ramener la burette au zéro. On obtient ainsi les quantités de liqueur alcaline nécessaires pour saturer les 10, 20, 30, *n* premiers centimètres cubes passés à la distillation.

Soit $n1$, $n2$, $n3$, $n10$ les nombres de 1/10e de centimètres cubes trouvés et N l'acidité totale de la prise d'essai exprimée également en 1/10e de centimètre cube de la *même* liqueur titrée. On effectuera les opérations :

$$\frac{N1}{N} \times 100 \qquad \frac{n2}{N} \times 100 \qquad \frac{n3}{N} \times 100 \qquad \frac{n10}{N} \times 100$$

et l'on obtiendra ainsi un tableau avec lequel on pourra tracer la courbe de ces rapports en fonction du nombre de centimètres cubes passés à la distillation. L'allure de cette courbe comparée aux courbes classiques de Duclaux donnera les noms des acides présents. Il sera toujours possible d'en vérifier l'exactitude grâce aux réactions que l'on pourra faire sur ce qui reste de liquide neutralisé et concentré sous vide.

Leurs quantités respectives, s'ils ne sont pas trop nombreux, s'obtiendront en posant la série classique des équations de Duclaux, mais il ne faut pas espérer grand-chose d'un mélange de plus de deux acides. Il est vrai que l'on pourra toujours essayer une séparation en se basant sur l'insolubilité des sels de calcium ou de baryum; cette méthode assez élégante nous a permis de retrouver l'acide butyrique; les acides propioniques et acétiques dans les produits de putréfaction.

Annexe II.

Étude critique de la réaction d'Eber (10).

Destiné dans l'esprit de son auteur à dépister la formation d'ammoniaque, lors de la putréfaction de la viande fraîche, la réaction d'Eber a été appliquée dans le même but à divers milieux protéiques tels que

viandes fumées, salées ou boucanées, poissons frais, conservé, salaisons, etc.

Elle s'effectue de la façon suivante, si l'on prend comme type de recherche, celle de l'ammoniaque des viandes avariées.

Verser dans un tube à essai 2 à 3 centimètres cubes de réactif ainsi constitué :

Acide chlorhydrique pur....................	1 partie
Alcool à 95°	3 parties
Ether sulfurique	1 partie

Introduire un fragment de viande à essayer, fixé à l'extrémité d'une baguette de verre dans l'axe du tube de façon qu'elle se trouve environ à 3 centimètres de la surface du réactif. Si la viande a subi la putréfaction ammoniacale, il y a production de fumées blanches entre le réactif et la substance.

Le mécanisme de cette réaction est aisé à saisir : dans un milieu de haute volatilité et pratiquement anhydre, se trouve une forte concentration en acide chlorhydrique, l'atmosphère qui le surmonte est donc une vapeur saturante de même nature et si l'on plonge un corps contenant de l'ammoniaque, les vapeurs chlorhydriques viendront former, au sein même de la substance s'il le faut mais pratiquement autour, car l'ammoniac est lui-même un gaz, les fumées blanches bien connues de chlorhydrate d'ammoniaque; c'est donc, contrairement à ce qui se passe dans les réactions habituellement utilisées pour ce genre de recherches. le gaz chlorhydrique anhydre du reste qui vient «chercher» dans son milieu la vapeur ammoniacale.

Ceci nous a ammené à effectuer bon nombre de réactions d'Eber sur les milieux les plus divers, aussi bien sur différents échantillons de poisson que des matières poreuses imprégnées de diverses substances.

En effet, il n'y a pas que l'ammoniaque qui donne ces vapeurs type «fumée de tabac», en présence de gaz chlorhydrique et nous avons pu constater que la réaction d'Eber était positive parfois très fortement avec :

L'ammoniaque (++++):
Les di- et tri-méthyl-amines (++++);
Les di- et tri-éthyl-amines (++++);
L'aniline (+++);
La pyridine (+);
La di-méthyl-α-naphtylamine (++);
La para-phénylène-diamine (+);
La di-méthyl-para-phénylène-diamine (+) (solution alcoolique);
La phényldhyrazine (+++).

Si ces corps, tous à fonction amine libre réagissent seuls plus ou moins fortement, on peut en conclure que la plupart des amines complexes, et pour si petite que soit leur tension de vapeurs, en milieu privé d'eau, font l'objet de semblables réactions. D'ailleurs nous n'avons expérimenté que les corps que pouvait nous livrer la collection du laboratoire.

Remarquons enfin que, si plusieurs d'entre eux peuvent se trouver dans les corps protéiques putréfiés, le poisson en particulier, on peut les rencontrer tout aussi bien dans tous les processus de désamination autolytiques en particulier.

Par contre, se sont montrés négatifs :

Tous les sels ammoniacaux courants, à l'exception du sesqui carbonate.

Tous les tétra-ammonium des amines précédentes.

Et ceci n'a rien de surprenant car ces sels n'ont de pas tension de vapeur sauf le carbonate qui libère facilement son ammoniac.

La réaction d'Eber se montre donc «spécifique» de la fonction amine libre et, de l'ammoniac gazeux, mais, ce qui est assez troublant, et semble clore le débat, elle est également positive... avec de l'eau distillée. Et ceci n'a rien d'étonnant non plus, si l'on considère que la vapeur-réactif contient du gaz chlorhydrique pratiquement sec, lequel, en présence d'eau, formera naturellement le quadri-hydrate bien connu, cristallisé comme on sait, constitutif des vapeurs de l'acide chlorhydrique «fumant». Pour être juste, il faut avouer que ces dernières présentent un aspect un peu différent de la «fumée de tabac» produite par les amines et l'ammoniac; néanmoins, nous pensons que leur existence même peut prêter à confusion dans une recherche un peu fine.

Par ailleurs, pour faire de la réaction d'Eber un test de la putréfaction ammoniacale, applicable au poisson et même en étendant sa signification jusqu'aux amines, il faudrait être parfaitement sûr que ces corps n'existent pas en dehors de tout envahissement microbien. Hors il est patent que certains poissons, la raie par exemple, dégagent de l'ammoniac, dès les premiers instants de leur conservation et ce n'est même qu'alors, de l'avis des connaisseurs, que la chair du poisson a acquis cette onctuosité et cette délicatesse qui le fait rechercher.

En admettant enfin que d'autres poissons, plus... sérieux, ne possèdent pas cette curieuse propriété, il est permis de se demander si le fait de posséder dans l'intimité de leurs tissus des composés aminés ou ammoniacaux à l'état salifié, les rend plus consommables que si ces derniers étaient sous forme de base libre. Dans ces conditions, il semble préférable de se fier à la délicatesse de son odorat car toutes ces bases sentent fort mauvais; c'est ce que fait d'ailleurs l'acheteur moyen.

En conclusion, nous dirons qu'il est imprudent d'attacher à la réac-

tion d'Eber une signification par trop intempestive. De fait, nous verrons que dans des échantillons de poisson où le pH est tel que la saturation des bases amino-ammoniacales est dépassée, la réaction d'Eber est douteuse ou négative, tandis que dans un milieu où l'autolyse s'oriente en dehors de toute putréfaction, vers une amination intense, elle est fortement positive.

Annexe III.

Essai de séparation des corps toxiques (11).

Dans les conditions où nous nous trouvions placés, il était peu probable que les corps présents créent une haute toxicité; cependant, pour embrasser le problème dans toute son ampleur, nous avons cru bon de distinguer deux possibilités :

1° Ou bien, soit par simple protéolyse, soit par suite de l'activité microbienne, les dégradations enzymatiques conduisant à ces corps, mal définis du reste, mais de structure relativement simple qu'on appelle ptomaïne et leucomaïne, comme il en apparaît par exemple dans la putréfaction cadavérique : produits de simplification de la matière protéique dont beaucoup ne sont pas doués d'un pouvoir toxique très élevé;

2° Ou bien, et ceci est plus particulièrement le fait direct du micro-organisme, se trouvent secrétées des toxines, beaucoup plus agressives, produits de synthèse, de structure voisine des protéines elles-mêmes, quand ce ne sont pas de vraies protéines, un peu analogues au toxalbumines végétales. Ce sont les exotoxines microbiennes. Bien que dans cette classe de corps puisse se ranger la toxine des poissons toxicophores, nous avons éliminé *à priori* cette possibilité étant donné que les espèces auxquelles nous avons affaire, bien connues du reste n'entraient nullement dans cette catégorie. Si les premiers toxiques sont justiciables des procédés classiques de la toxicologie, les autres réclament une technique beaucoup plus bactériologique que chimique et il n'est plus question d'isoler le corps mais seulement de l'obtenir à un état suffisant de concentration et de pureté pour pouvoir juger de son action sur l'organisme.

I. *Extraction des ptomaines.*

Nous avons suivi le procédé classique de Stas-Otto, pour l'isolement des poisons organiques, en profitant de ce que les toxines d'origine animale ont comme dissolvant de choix l'alcool amylique. Malheureusement c'est encore dans l'eau qu'elles sont le plus solubles et si c'est là un avantage appréciable en toxicologie, cette propriété est ici fort gênante. Aussi ne s'agit-il pas d'une extraction quantitative.

500 centimètres cubes, par exemple d'un produit d'autolyse ou de putréfaction, ou 500 grammes de tissu finement haché et broyé au sable puis additionné d'un peu d'eau pour avoir une bouillie épaisse, sont additionnés d'acide tartrique ou citrique en quantité suffisante pour que la réaction soit franchement acide, on ajoute assez d'alcool à 95° ou même d'alcool dénaturé, jusqu'à ce que le liquide marque environ 60° Gay-Lussac. Après quoi le tout étant placé sous réfrigérant ascendant, on portera la masse au bain-marie réglé vers 60° centigrades pendant douze heures environ. On refroidit ensuite et on filtre sur Büchner en s'aidant du vide. Le gâteau restant est fortement pressé ou seulement essoré et plusieurs fois relavé à l'alcool. Produit de pression ou liquide de lavage sont joints au filtrat.

On introduira l'ensemble dans un appareil distillatoire fonctionnant sous le vide et on éliminera l'alcool ainsi que la majeure partie de l'eau en conduisant la distillation de manière à ne jamais dépasser 50°. Remarquons que l'on retrouvera dans le distillat la totalité des acides volatils du milieu — bien souvent sous forme d'éther à odeur caractéristique — dont il sera toujours possible de les séparer. Dans ce cas, s'abstenir absolument d'employer l'alcool dénaturé.

Le résidu sirupeux du ballon sera encore additionné d'alcool à 95° (500 centimètres cubes environ) qui précipitera les protéines, puis à nouveau filtré, redistillé, jusqu'à la masse visqueuse et traité par l'alcool absolu (100 centimètres cubes) que l'on éliminera en poussant la distillation toujours vers 50° aussi loin que possible — il est en général possible de se passer de cette dernière purification lorsque la protéolyse n'a pas été poussée trop loin. On obtient facilement un résidu auquel on ajoute 100 à 150 centimètres cubes d'eau, ce qui donne un liquide trouble que l'on se gardera de filtrer.

On traitera le liquide par l'éther de pétrole, dans une boule à décantation ceci à plusieurs reprises, pour éliminer les matières grasses. On pourra même faire ensuite une extraction à l'éther oxyde d'éthyle dont on mettra le résidu de côté pour vérifications toxicologiques ultérieures.

Enfin, on alcalinisera franchement le liquide aqueux déjà épuisé par l'ammoniaque en présence de tournesol et l'on épuisera méthodiquement par l'alcool amylique en portant la boule au bain-marie vers 70° — tous les liquides amyliques seront réunis et épuisés eux-mêmes par une solution d'acide chlorhydrique à 5 % —. C'est cette liqueur, qui évaporée sous vide, laissera un faible résidu contenant les corps cherchés sous forme de chlorhydrates. On s'évite, par cette manœuvre un peu longue peut-être, la distillation toujours pénible de l'alcool amylique dont les

vapeurs sont toxiques et dont le point d'ébullition est assez élevé pour compromettre la stabilité des ptomaïnes.

II. *Les toxines microbiennes.*

Elles sont justiciables des techniques classiques de la bactériologie et ne doivent être utilement recherchées que si l'examen de la flore microbienne met en évidence un microorganisme susceptible de produire une exotoxine. Dans tous les cas une culture de ce germe, filtrée sous bougie, fournira un liquide susceptible d'une inoculation à un animal d'expérience.

DEUXIÈME PARTIE.

Les résultats.

En possession des moyens précédents, nous avons répété de nombreux dosages et l'ensemble de ces résultats nous a amenés à formuler un certain nombre de conclusions qui ont à la fois un intérêt théorique et pratique. Cependant, comme les phénomènes que nous avons observés s'enchevêtrent naturellement, nous avons préféré pour plus de clarté et plutôt que de suivre l'ordre analytique, séparer un peu arbitrairement peut-être l'étude du métabolisme de différents corps qui entrent en jeu. Précisons que les chiffres les plus significatifs ont été obtenus grâce à des moyennes représentant quatre et quelquefois cinq ou six dosages.

1° *Conditions de l'expérimentation.*
Caractères microscopiques et organoleptiques.

Tous les poissons que nous avons eu à examiner avaient été étêtés, vidés de leurs viscères, fendus suivant la ligne ventrale et étalés tout à fait comme il est classique de faire pour la morue. Le salage semblait avoir été pratiqué par saupoudrage simple; cependant nous avons pu constater que dans certains cas, lorsqu'en particulier le tissu musculaire se présentait trop épais, des incisions transversales avaient été pratiquées dans la masse tissulaire afin de faciliter la pénétration du sel — opération que l'on pratique d'ailleurs assez souvent dans certaines pêcheries.

Les sortes de poissons auxquelles nous avons eu affaire appartenaient surtout au genre mérot, courbine, pageot. Elles étaient conservées dans des caissettes classiques avec couches de sel interposées.

Enfin, il nous a été donné d'observer successivement :

1° Un lot homogène de poisson se présentant dans un excellent état de conservation (prélèvement à Port-de-Bouc du 1er avril 1942).

2° Un lot hétérogène où certains poissons semblaient comestibles, d'autres avariés (prélèvement des S.A.O. du 13 juin 1942).

3° Un lot où tous les poissons paraissaient en mauvais état (prélèvement du 3 juillet 1942 des S.A.O.).

Malheureusement pour ces deux derniers nous n'avons pu obtenir un prélèvement moyen n'ayant eu que fortuitement l'occasion de les examiner. Quoiqu'il en soit, si les premiers échantillons se révélaient d'une odeur acceptable, il n'en était pas de même de certains des autres qui répandaient un parfum assez suspect.

Il nous semble maintenant opportun de faire le point une fois pour toutes sur ce qu'il est convenu d'appeler «l'odeur ammoniacale» du poisson.

Certains poissons frais, nous l'avons dit, répandent normalement une odeur franchement ammoniacale — telle la raie. D'autre part, le poisson salé ou fumé acquiert un parfum *sui generis* tout à fait différent; la morue, par exemple; et cette odeur infiniment plus complexe semble participer à la fois du sel, de la matière protéique et de l'huile du poisson. Du premier facteur le milieu tire son odeur fade, un peu écœurante, rappelant la fermentation de certaines plantes marines, ce sont les impuretés de la matière de salaison qui entrent en jeu; au second revient ce relent désagréable rappelant les amines volatiles simples (méthyl ou éthyl amines). C'est cette incidente qui donne justement le caractère dit «ammoniacal» et nous verrons dans quelles conditions elle se produit. Enfin et surtout pour le poisson vieilli, domine l'odeur des graisses non saturées, plus ou moins oxydées, telles qu'elle se révèle dans l'huile de foie de poisson par exemple pour aussi bien épurée qu'elle soit.

Quant au caractère désagréable ou non de cette odeur complexe, qu'on nous permette de remarquer qu'on la retrouve avec toute sa suavité, dans tel sandwich d'avant guerre que la mode voulait d'être au caviar ou au beurre d'anchois et qui n'en étaient point pour cela jugés inconsommables. C'est en somme l'odeur que l'on retrouve dans tous les milieux à base de poisson vieilli, depuis la rogue jusqu'aux «curiosités» alimentaires venues d'Extrême-Orient ou d'ailleurs.

Nous la baptiserons odeur de «poisson vieilli» en la qualifiant d'«aminée» lorsque ce caractère, inconstant, apparaîtrat à notre odorat.

Quelques renseignements nous sont en outre parvenus sur le traitement que le poisson, salé sur les chalutiers, subit avant d'être livré à la consommation : il serait brossé, passé dans plusieurs bains dont un au bisulfite de soude, à nouveau séché et enfin mis en caisses peut-être après une nouvelle interposition de sel.

2° *Composition globale.*

Ces données nous ont conduit à doser les principaux constituants du poisson avant et après son passage aux pêcheries; nous avons tenu en outre à étudier séparément les différents éléments anatomique (sur le prélèvement du 1er avril) afin de fixer leur participation respective aux opérations subies au cours du dessalage. Les résultats ont été les suivants :

Pour les éléments minéraux :

TABLEAU I.

Humidité.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
Échantillon moyen	35 %	40 %
Peau	28,6 %	30 %
Tissu musculaire	47,5 %	50,4 %
Téguments de la poche viscérale	42,3 %	50 %
Squelette	15,5 %	16,5 %

TABLEAU II.

Cendres.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
Échantillon moyen	42 %	41 %
Peau	48,3 %	47,5 %
Tissu musculaire	42,5 %	41 %
Téguments de la poche viscérale	37,8 %	38,9 %
Squelette	70,6 %	68,5 %

Résultats rapportés au poisson desséché à l'absolu.

Tableau III.

Chlorures.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
Échantillon moyen	29 %	27 %
Peau	14,1 %	12,6 %
Muscle	28,1 %	26,7 %
Téguments de la poche viscérale	30,1 %	29,2 %
Squelette	5,7 %	5,2 %

Résultats exprimés en ClNa et rapportés au poisson desséché.

Tableau IV.

Cendres non chlorurées.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
Échantillon moyen	13 %	14 %
Peau	34,2 %	35,2 %
Muscles	14,4 %	14,5 %
Téguments de la poche viscérale	7,7 %	7,7 %
Squelette	64,9 %	62,8 %

Résultats rapportés au poisson desséché.

Pour les éléments organiques :

Tableau V.

Matières organiques totales.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
Échantillon moyen	58 %	59 %
Peau	51,7 %	52,2 %
Muscles	57,5 %	59,2 %
Téguments de la poche viscérale	62,2 %	63,3 %
Squelette	29,4 %	31,5 %

Résultats rapportés au poisson desséché.

Tableau VI.
Azote total.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
Échantillon moyen	22,4 %	23,1 %
Peau	11,8 %	12 %
Muscles	23,4 %	24,6 %
Téguments de la poche viscérale	14,6 %	14,9 %
Squelette	9,8 %	10,3 %

Résultats rapportés au poisson desséché.

De cet ensemble de résultats, il résulte que le poisson n'est guère modifié dans sa composition globale, au moment où il sort des sécheries et à condition que l'opération ait été normalement conduite. Les « trempages » successifs se soldent seulement par une très légère augmentation d'humidité, une perte insignifiante des chlorures, un très léger entraînement des autres matières fixes solubles; d'autre part, cette minime disparition des parties solubles entraîne une augmentation parallèle et du même ordre des parties non solubles dont les protéines (nos résultats sont en effet rapportés au poisson salé) et dans l'ensemble, on peut dire que la valeur alimentaire du produit se trouve conservée : c'est ce dont témoignent en particulier le tableau VI, relatif à l'azote total.

Cependant, si l'on y regarde de plus près, on peut constater que c'est surtout sur les tissus mous (muscles et membranes) qu'a porté la réhydratation ainsi que la déchloruration, si on excepte pour cette dernière opération, la peau qui naturellement a vu le sel superficiel fondre le premier; or, on remarque que, très vite après sa sortie des pêcheries, le poisson subit des modifications importantes concernant son humidité; c'est précisément sur le muscle qu'elles portent, principalement et c'est là que nous allons les étudier plus particulièrement.

III. *Métabolisme de l'eau.*

Sorti des caisses qui l'enferment et s'opposent à tout échange important avec l'air ambiant, le muscle du poisson se déshydrate très rapidement; les variations de température, si elles interviennent, n'ont pas une très grosse influence à condition qu'elles restent dans les limites des oscillations saisonnières; c'est beaucoup plus la tension de vapeur d'eau qui règle le phénomène. D'autre part, le poisson traité paraît aussi sensible

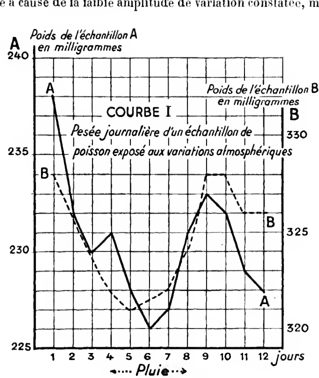
à cette action que le poisson sortant du chalutier : c'est ce que révèle l'examen du tableau ci-après.

Tableau VII.

Humidité d'un échantillon moyen.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
Au sortir de la caisse	40 %	46,2 %
Après trois jours d'exposition à l'air sec	38,6 %	42,1 %
Après trois jours sous une cloche à une humidité de cent pour cent	42,3 %	46,3 %
Après trois jours à l'étuve à 40° en atmosphère sèche	38,2 %	41 %
Après trois jours à l'étuve à 40° en atmosphère humide	41,7 %	46 %

Cette propriété fait du poisson salé un véritable hygromètre peu sensible peut-être à cause de la faible amplitude de variation constatée, mais assez,



fidèle. La courbe ci-jointe annexée au tableau VIII met en évidence ces variations en fonction de l'état hygrométrique de l'atmosphère. C'est du reste entre autres raisons ce qui nous a obligé à exprimer tous nos résultats, sauf l'humidité naturellement, en les rapportant à 100 grammes de poisson supposé desséché à l'absolu.

TABLEAU VIII.

Pesée journalière d'un échantillon de muscle.

	AVANT PASSAGE AUX PÊCHERIES.	APRÈS PASSAGE AUX PÊCHERIES.
	Milligrammes.	Milligrammes.
1er jour	238	328
2me jour	232	321
3me jour	230	324
4me jour	231	323
5me jour	228	321
6me jour	226	320
7me jour	227	322 (jours de pluie.)
8me jour	231	324 —
9me jour	233	328 —
10me jour	232	328
11me jour	229	326
12me jour	228	326

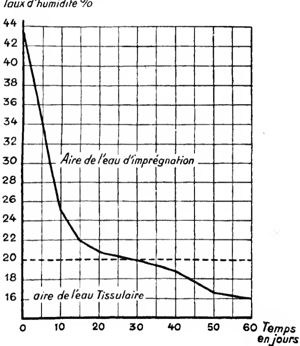
Par ailleurs et en considérant un échantillon de poisson normalement traité, la déshydratation rapide au début semble se stabiliser au cours d'un minimum situé vers 20 p. 100 et ne décroît qu'assez lentement par la suite. Dès que ce minimum est atteint, du reste, la chair du poisson acquiert un caractère qui ne varie guère ensuite; elle est plus dure, plus serrée, moins élastique, devient friable, et se recouvre d'un givrage important de sel cristallisé. La courbe et le tableau ci-joints rendent compte de l'allure de cette déshydratation.

Tableau IX.

Déshydratation spontanée d'un échantillon de tissu musculaire de poisson (prélèvement du 1er avril 1942).

	HUMIDITÉ.
Debut	48,2 %
5 jours après	35,4 %
10 jours après	24,5 %
15 jours après	22 %
20 jours après	21 %
30 jours après	20 %
40 jours après	18,5 %
50 jours après	16,5 %
60 jours après	16 %

COURBE II : *Déshydratation spontanée d'un échantillon de Tissu musculaire exposé à l'air libre*



Mais, dans certains cas (échantillon du 13 juin, poisson à odeur aminé), cette déshydratation est plus lente, se stabilise à un niveau plus élevé, pour ne continuer ensuite que plus lentement. Il semble qu'il y ait là un double phénomène :

1° Départ d'une eau d'imprégnation que retient le chlorure de sodium et qui n'est en somme qu'un résidu de l'opération de dessication représentée par le salage;

2° Départ beaucoup plus tardif d'une eau retenue par les matières protéiques, véritable eau d'hydratation des tissus, que nous avons appelée pour cela «eau tissulaire» et qui ne part que lorsque le déséquilibre osmotique de part et d'autre des membranes cellulaires est devenu trop important. Mais il n'est pas impossible de supposer que cette eau tissulaire qui ne s'échappe que lentement, pénètre dans l'intimité du tissu avec la même difficulté et l'on entrevoit maintenant que si une opération de dessalage rapidement conduite l'affecte fort peu, il n'en sera pas de même d'un bain tant soit peu prolongé auquel on aura soumis le poisson.

L'humidité globale n'en pourra être que faiblement affectée tandis que l'allure de la déshydratation spontanée du tissu musculaire pourra nous fixer sur la relative importance de ces deux éléments : eau d'imprégnation, eau d'hydratation. Ramenée au bout de quelques jours autour de 20 p. 100, l'humidité témoignera d'un dessalage sans réhydratation tissulaire, lente à s'établir à un niveau supérieur et baissant ensuite lentement; elle indiquera une eau tissulaire abondante dont nous verrons bientôt les inconvénients.

Il est du reste évident que l'eau d'imprégnation est surtout fonction de la teneur en chlorures de sodium et autres sels hygrométriques, tandis que l'eau tissulaire qui en dépend dans une mesure beaucoup moindre (maintien de la pression osmotique intra-cellulaire) sera surtout influencée par la richesse en matières protéiques du tissu.

IV. *L'équilibre acido-basique.*

Sur un même poisson, selon les points où les prélèvements sont faits, le pH est parfois fort variable. Ces différences sont surtout sensibles lorsque le poisson sort des caisses et lorsqu'il répand l'odeur aminée caractéristique de son début d'altération. Par exemple, sur un poisson du troisième prélèvement (3 juillet), nous avons obtenu les résultats suivants :

Tableau X.

PH en différents points d'un échantillon de poisson.

	pH.
Muscle sain, milieu de poisson	7
Muscle sain, partie ventrale	6,8
Musle sain, partie caudale	6,8
Muscle légèrement noir, avoisinant la poche viscerale	6,6
Muscle légèrement noir, bord extrême de la poche viscérale	7
Muscle très noir prélevé le long de l'arête	6,2
Membrane du fond de la poche viscérale	6,5
Membrane du milieu de la poche viscérale	6,6
Membrane du bord externe de la poche viscérale	7
Muscle et membrane prélevés sous la peau	6,4

Les variations observées sont nettement en relations avec l'état local de la chair, soit qu'elle se trouve plus ou moins humide, soit que par sa situation elle se trouve en contact plus ou moins prolongé avec l'air, soit enfin qu'elle paraisse plus ou moins riche en matières grasses. Toutefois, il est fort rare de trouver un pH supérieur à 7 d'une part et, d'autre part, on observe aisément que l'exposition à l'air a pour résultat de ramener ce pH vers des valeurs plus rapprochées et évoluant vers une acidité plus marquée. Cette acidification en fonction du temps est un phénomène absolument général lorsque le poisson en dehors de tout envahissement microbien se trouve largement exposé à l'air. C'est ce dont témoigne le tableau suivant :

Tableau XI.

Évolution du pH musculaire en fonction du temps.

	DÉBUT.	10 JOURS APRÈS.	20 JOURS APRÈS.	30 JOURS APRÈS.	40 JOURS APRÈS.	50 JOURS APRÈS.	60 JOURS APRÈS.
Avant passage aux pêcheries : pH	5,8	6,6	6,6	6,2	6	6	6
Après passsge aux pêcheries : pH	7	7	6,8	6,6	6,4	6,2	6

D'autre part, chaque élément de tissu, quelle que soit son origine ou son pH initial, suit en présence d'air la même évolution.

Enfin, en présence d'un grand excès d'eau, c'est-à-dire soumis à une véritable hydrolyse, on retrouve encore ce phénomène, mais infiniment plus rapide sans cependant que la limite du pH soit inférieure à celle des expériences précédentes.

Tableau XII.

Évolution accélérée du pH en milieu aqueux (hydrolyse).

	Départ	1er jour.	2e jour.	3e jour.	4 jour.	5e jour.	6e jour.	7e jour.
Muscle sain	6,4	6,4	6,3	6,6	6,6	6,2	6,1	6
Muscle avoisinant l'arête	6,8	6,5	6,4	6,2	6	6	6	6,1
Muscle avoisinant la poche viscérale	7,2	6,8	6	6	6	6	6	6
Membrane de la poche viscérale	6,6	6,6	6,4	6,4	6,2	6,1	6	6

Tandis que l'on observe une évolution toute différente lorsque le milieu ensemencé en présence d'eau en excès subit une véritable putréfaction.

Tableau XIII.

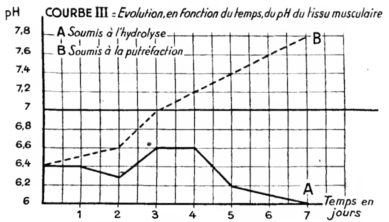
Évolutions du pH d'un poisson en état de putréfaction.

	Départ	2e jour.	3e jour.	5e jour.	7e jour.
Muscle sain	6,4	6,6	7	7,3	7,8
Muscle avoisinant l'arête	6,8	7,2	7,5	7,7	7,9
Muscle avoisinant la poche viscérale	7,2	7,5	7,7	7,9	7,9
Membrane de la poche viscérale	6,6	6,8	7	7,1	7,3

Des résultats absolument superposables sont obtenus lorsque le poisson, en proie à l'envahissement microbien est simplement maintenu en vase clos dans une atmosphère saturée de vapeur d'eau (hygrométrie de 100 p. 100). Les courbes ci-contre mettent en évidence avec plus de netteté encore, l'évolution du pH musculaire lorsque le poisson subit soit une hydrolyse, soit une putréfaction.

De cet ensemble de résultats se dégage la notion suivante :

1° En l'absence de germes, le poisson s'acidifie plus ou moins vite mais constamment, soit qu'on l'expose à l'air, ce qui amène rapidement la dessiccation que nous avons observée plus haut, soit qu'un grand excès d'eau lui fasse subir une hydrolyse accélérée;



2° Envahi par les microorganismes de la putréfaction, le poisson s'alcalinise rapidement dans tous les cas.

Nous tenterons de donner une explication de ces faits, lorsque nous aurons étudié en détail les transformations subies par les corps organiques à mesure qu'évolue la chair du poisson.

V. *Les composés organiques.*

Si l'animal avait conservé après son salage les qualités d'un tissu vivant on ne retrouverait dans ses produits d'extraction que quelques corps azotés solubles assez voisins des protéines. Tout au contraire, les produits de dégradation protéolytiques que l'on y rencontre, nombreux, témoignent d'une atteinte profonde dans la structure moléculaire des matières albuminoïdes. Et ce qui frappe tout d'abord, c'est l'analogie troublante qui s'impose entre cette liqueur d'extraction que nous avons appris plus haut à constituer, et les produits de déchets d'un organisme vivant tels qu'on les rencontre par exemple dans l'urine. La similitude est telle, aux concentrations près, naturellement, que nous retrouvons là tous les constituants du milieu urinaire : urée, ammoniaque, amino-acides, créatine et créatinine, corps xantho-uriques, dont l'acide urique, le phosphore et le soufre à l'état aussi organique bien que minéral; il n'y manque même pas les chlorures qui de toute évidence ne témoignent là que d'un apport exogène. Enfin les éléments anormaux eux-mêmes de l'urine s'y trouvent représentés, abondamment d'ailleurs, puisqu'on y rencontre un peu d'albumine et beaucoup de corps peptiques : peptones et polypeptides. Il ne faudrait même pas chercher très loin pour y trouver des glucides comme nous le ferons entrevoir plus loin.

Voilà donc un tissu mort, déshydraté, minéralisé, qui ne construit pas, qui ne respire pas, qui n'a aucun métabolisme propre, dont les cellules doivent être le siège de pressions osmotiques énormes largement incompatibles avec la vie grâce à la haute concentration saline, et qui pourtant se conduit comme un tissu vivant, d'une vie ralentie certes, mais parfaitement perceptible et des plus nuancées, c'est-à-dire comme un organisme complet. Devant cette sorte de survie inorganique, s'impose à l'esprit la conviction que ce tissu momifié doit être le siège d'activités chimiques catalysées par les infiniments petits de la chimie organique : les diastases. Avant de mettre leur action en évidence, présentons une sorte de topographie azotée du poisson dont nous suivrons les profils avec le temps en nous servant comme repère de quelques données minérales déjà étudiées.

a. Répartition des composés organiques à l'origine. — Voici comment se présente, à ce point de vue, le poisson tel qu'il entre aux pêcheries et tel qu'il en sort après les opérations que nous avons plus haut esquissées.

Tableau XIV.

Éléments organiques du poisson avant et après passage aux pêcheries
(prélèvements du 1er avril 1942). Échantillon moyen de tissu.

		Avant passage aux pêcheries.	Après passage aux pêcheries.
Azote total		22,4 grammes.	24,6 grammes.
Azote albuminoïde		20,53 grammes.	22,6 grammes.
Azote total non protéique		1,89 grammes.	2 grammes.
Azote ammoniacal libre et salifié		— de 20 milligr.	— de 20 milligr.
Azote uréique		66 milligr.	70 milligr.
Créatine et créatinine		Traces.	Traces.
Acide urique et corps xantho-uriques		Traces.	Traces.
Azote peptidique total		200 grammes.	220 milligr.
Azote aminé total		188 grammes.	192 milligr.
dont	Peptides	56,5 %	34,7 %
	Acides monocarboxylés	17 %	33,3 %
	Acides di-carboxylés	26,5 %	32 %
	Peptones	Présence.	Présence.
Indol		0	0
Trypophane		0	0
Hydrogène sulfuré		0	0
Ptomaïnes et bases diverses		0	0
Réactions d'Eber		(—)	(—)
Sulfites		(—)	(—)
pH		6,0 — 6,2	6,2 — 6,4

Résultats rapportés à 100 grammes de poisson desséché à l'absolu.

De cet examen assez complet il résulte que :

1° Les azotes caractéristiques de la valeur alimentaire du poisson n'ont guère varié comme d'ailleurs nous l'avons déjà constaté : il ne faut pas tenir compte de l'accroissement de 2 p. 100 observé qui provient de ce que les lavages ayant entraîné un peu de sel, l'azote total par rapport à la matière sèche, s'est trouvé augmenté;

2° L'azote non protéique n'a pas varié lui non plus;

3° Ce que nous appelons l'azote ammoniacal libre et salifié, et qui en réalité comprend aussi les amines volatiles sous les mêmes formes est négligeable dans les deux cas:

4° L'urée, quoique présente, est à son minimum;

5° L'acide urique, les corps xantho-uriques, la créatinine et la créatine ne se trouvent qu'à l'état de traces.

Cette déficience en produits ultimes de la dégradation protéique indique nettement que la protéolyse est peu avancée; d'ailleurs si l'on observe maintenant des édifices moléculaires moins dégradés, on saisit encore plus nettement l'état de cette protéolyse.

En effet :

6° L'azote peptidique total obtenu par la méthode du double azote oscille autour de valeurs déjà relativement élevées mais à peu près semblables pour les deux échantillons;

7° L'azote fonctionnel des aminopeptides est très peu près de l'azote peptidique total, il n'y a pas beaucoup d'azote nucléaire et la chaîne peptidique est déjà relativement simple;

8° De plus et ceci est très intéressant, si les premiers temps de la dégradation protéique : les peptides, dominent nettement dans le tissu simplement desséché et salé, il n'en est plus de même lorsque le poisson a subi divers trempages; déjà une autolyse plus profonde s'est créée;

9° Cette impression se confirme encore en observant les proportions relatives d'acides mono et di-carboxylés dans les deux tissus; la quantité croissante des premiers après un travail des pêcheries indique une dégradation plus poussée;

10° Enfin, cette dégradation, qui à vrai dire est fort légère, est orientée vers les acides puisque nous constatons un excès de carboxyles sur les fonctions aminées (il n'y a pas d'acides diaminés). Ce fait, celui qu'il n'y a que fort peu de bases ammoniacales, conduit à une réaction d'Eber négative;

11° Quant aux produits habituels témoignant de l'envahissement microbien, ils sont totalement absents (indol, tryptophane, etc.).

D'ailleurs, au sujet de ces prélèvements, le laboratoire de bactériologie a répondu (6 avril) : «Les analyses permettent de conclure à un produit

alimentaire qui, au point de vue bactériologique, se montre sain et parfaitement consommable. Aucune modification d'ordre putride n'est intervenue à la date d'aujourd'hui.» (Examen n° 11966 à 11975.)

Remarquons pour terminer que déjà l'on ne trouve plus trace de composés bisulfités qui auraient pu être retenus à la suite d'un des traitements effectués aux pêcheries.

Comme conclusion, nous dirons que, lorsqu'il est bien préparé et en dehors de toute activité microbienne, le poisson se présente à l'origine comme un milieu protéique très légèrement autolysé; cette dégradation superficielle est orientée vers la production d'acides; il semble que sa préparation même n'ait avancé l'autolyse que dans une très faible mesure.

b. Marche de l'autolyse en fonction du temps. — Nous avons placé deux échantillons de poisson (prélèvements du 1er avril), l'un sortant des chalutiers, l'autre des pêcheries dans les conditions habituelles de leur conservation, mais après les avoir divisés en menus fragments, ce qui a eu pour résultat d'augmenter leur surface de contact avec l'air. De plus, aucune protection d'aseptie n'était prise et ceci avec intention. Au bout de quatre mois, c'est-à-dire bien après la fin de notre expérimentation, l'analyse bactériologique que nous avons demandée n'a révélé qu'une flore banale et très peu abondante à leur surface, ce qui d'une part, semble indiquer que dans un tel milieu et à condition qu'il évolue normalement, toute prolifération bactérienne est impossible et élimine d'autre part ce facteur comme origine des produits retrouvés.

Afin de ne pas obtenir un produit absolument desséché et où toute autolyse eut été impossible, nous avons été amenés à conférer à l'atmosphère qui l'entourait une humidité moyenne à peu près constante, sans pour cela d'ailleurs que s'arrête complètement la deshydratation. La température enfin se trouvait comprise entre 15 et 20°.

Les résultats obtenus furent les suivants, les temps étant comptés avec comme origine le jour du prélèvement.

Tableau XV.

Marche de l'autolyse du poisson avant son passage aux pêcheries.

	10 jours.	20 jours.	30 jours.	40 jours.	50 jours.	60 jours.	70 jours.
Humidité	40	//	//	//	//	//	16.4 grs
PH	6,8	//	//	//	//	//	6,1
Azote total	24,8	//		24.6	//		23.8 grs
Azote albuminoïde	23,2	//	//	22,7	//	//	21,5 grs

TABLEAU XV. (Suite.)

Marche de l'autolyse du poisson avant son passage aux pêcheries.

	10 JOURS.	20 JOURS.	30 JOURS.	40 JOURS.	50 JOURS.	60 JOURS.	70 JOURS.
Azote total non protéique	1,6		//	1,9	//	/	2,3
Azote ammoniacal libre et salifié	28	55	94	116	357	402	448 mgrs
Azote uréique	110	365	320	211	180	106	60 mgrs
Acide urique	15	Trace.	0	0	0	0	0
Créatinine	//	143	566	613	722	840	910 mgrs
Azote peptidique	260	270	282	301	305	311	313 mgrs
Azote aminé-total	110	130	458	189	200	210	250 mgrs
dont :							
Peptides	40	40	42	44	50	56	62 p. 100
Acides monocarboxylés	21	29,4	34.8	39,2	38	34,4	30,4 p. 100
Acides di-carboxylés	39	30,6	23.2	16,8	12	9,6	7,6 p. 100
Acides organiques	//	4.3	//	5.1	//	5,9	6,2 cm³ $\frac{N}{10}$
Indol	0	0	0	0	0	0	0
Tryptophane	0	0	0	0	0	0	0
SH_2	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU XVI.

Marche de l'autolyse du poisson après son passage aux pêcheries.

	10 JOURS.	20 JOURS.	30 JOURS.	40 JOURS.	50 JOURS.	60 JOURS.	70 JOURS.
Humidité	44				/		18 grs
PH	7	//		//			6,2 grs
Azote total	24,6			24,2	/	/	23,5 grs
Azste albuminoïde	22,9			22,3	/		20,9 grs
Azote total non protéique	1,7	//		1,9	//	//	2,6 grs
Azote peptidique	316	335	368	391	393	397	398 mgs
Azote ammoniacal libre et salifié	76	125	200	330	400	429	457 mgs
Azote uréique	74	410	240	143	100	86	66 mgs
Acide urique	30	24	Trace.	Trace.	Trace.	0	0
Créatinine	//	115	387	42	543	612	798 mgrs
Azote aminé-total	210	250	280	318	325	340	360 mgrs
dont :							
Peptides	38	35	32	30	38	43	52 p. 100
Acides monocarboxylés	12	18	22	31	33	39	41 p. 100
Acides dicarboxylés	50	47	46	39	29	18	7 p. 100
Acides organiques	//	4,8	/	5,7	//	6,6	7 cm³ $\frac{N}{10}$
Indol	0	0	0	0	0	0	0
Tryptophane	0	0	0	0	0	0	0
SH_2	0	0	0	0	0	0	0

Tous ces résultats sont rapportés comme de coutume à 100 grammes de poisson desséché.

L'examen de ces tableaux révèle :

1° La production toujours croissante des corps aminés ammoniacaux à des doses telles que normalement le produit dut être considéré comme non comestible si ces caractères organoleptiques n'avaient continué à se révéler excellents — ceci sans que pour cela la réaction d'Eber devienne positive — ce que nous savons de ladite réaction nous incite à penser que les corps ci-dessus sont totalement salifiés, et d'ailleurs une telle augmentation cadrerait mal avec leur habituelle volatilité s'ils étaient restés à l'état basique;

2° L'accroissement brusque et précoce du taux d'urée puis sa décroissance progressive;

3° La rapide disparition des corps puriques;

4° L'augmentation un peu irrégulière parfois de la créatinine;

5° La dégradation continuelle des protéines, donnant comme corps intermédiaires des peptides rapidement transformés en acides aminés mono- et di-carboxylés, la lyse étant orientée constamment vers une surproduction acide. Ici un phénomène connexe est facilement saisissable : le pourcentage de grosses molécules (peptides) va d'abord en diminuant puis en croissant tandis que ses fractions les plus dégradées (carboxyles) les acides dicarboxylés sont de plus en plus rares;

6° L'augmentation régulière des acides de fermentation ainsi que l'orientation vers des valeurs basses du pH : ceci semble signifier que la plus grande partie de ces acides sert à saturer les bases volatiles (Eber négative) et que c'est leur excès qui influence le pH; n'oublions pas, en effet, que dans un milieu puissamment tamponné comme celui que nous étudions, seuls les acides organiques à coefficients de dissociation relativement élevés (les premiers termes de la série grasse par exemple) sont capables de faire varier le pH. Deux groupes de courbes, que nous reproduisons ici illustrent cet ensemble de phénomènes.

c. Influence de la température. — Ne voulant pas nous placer très en dehors des limites de température biologique, nous avons cependant tenu à enregistrer l'influence d'un accroissement de ce facteur sur ces divers phénomènes : les tableaux XVIII et XVII résument cette observation.

TABLEAU XVII.

Évolution de l'autolyse en fonction de la température.

(Échantillon de poisson avant son passage aux pêcheries porté à l'étuve à 40°.)

	10 JOURS.	20 JOURS.	30 JOURS.	40 JOURS.	50 JOURS.	60 JOURS.	70 JOURS.
Humidité	40,2	″		″	″	″	16,4 grs
PH	6,8	″	″	″	″	″	6,0
Azote total	22,4	22,2	21,2	21,6	21,5	21,2	21 grs
Azote albuminoide	20,5	20,0	19,5	19,1	19	18,7	18,1 grs
Azote total non protéique	1,9	2,2	2,4	2,5	2,3	2,7	2,9 grs
Azote ammoniacal libre et salifié	30	100	116	132	160	230	314 mgrs
Azote uréique	100	346	326	290	240	121	87 mgrs
Acide urique	Traces	Traces	0	0	0	0	0
Créatine	Trac.	55	192	142	230	368	301 mgrs
Azote peptidique	300	310	312	320	331	343	355 mgrs
Azote aminé-total	230	241	245	251	263	270	280 mgrs
dont :							
Peptides	38,1	34	32	35	43	57	61,8 p. 100
Acides monocarboxylés	12,4	19,4	24,5	30,6	25	15	8,8 p. 100
Acides di-carboxylés	49,5	46,6	43,5	34,4	32	28	29,4 p. 100
Acides organiques		3,5		4,4		1,9	5,5 cm³ $\frac{N}{10}$
Indol	0	0	0	0	0	0	0
Tryptophane	0	0	0	0	″	0	0
SH_2		0	0	0	0	0	0

TABLEAU XVIII.

Évolution de l'autolyse en fonction de la température.

(Échantillon de poisson après son passage aux pêcheries porté à l'étuve à 40°.)

	10 JOURS.	20 JOURS.	30 JOURS.	40 JOURS.	50 JOURS.	60 JOURS.	70 JOURS.
Humidité	46	″		″	″	″	18,8 grs
PH	7	″		″	″		6,2
Azote total	24,6	24,3	24,2	24	23,8	23,5	23,3 grs
Azote albuminoide	22,6	22,1	21,9	21,5	21,1	20,5	20,4 grs

Tableau XVIII. (Suite.)

Évolution de l'autolyse en fonction de la température.

Échantillon de poisson après son passage aux pêcheries porté à l'étuve à 40°.)

	10 JOURS.	20 JOURS.	30 JOURS.	40 JOURS.	50 JOURS.	60 JOURS.	70 JOURS.
Azote total non protéique	2	2,2	2,3	2,5	2,7	3	3,1 grs
Azote ammoniacal libre et salifié	78	114	116	124	173	256	332 mgrs
Azote uréique.	70	277	250	228	186	160	56 mgrs
Acide urique	20	15	10	Trace.	0	0	0 mgr
Créatinine	20	33	115	163	216	270	306 mgrs
Azote peptidique	400	402	408	410	414	416	420 mgrs
Azote aminé-total	336	341	345	331	353	357	365 mgrs
dont :							
Peptides.	32,8	30	28	32	36	44	52 p. 100
Acides monocarboxylés.	3,5	18,2	19	20	32	34	36,5 p. 100
Acides di-carboxyles. . .	63,7	51,8	53	48	32	22	11,5 p. 100
Acides organiques		3,8		4,7	[illegible]	5,2	5,8 cm³ N/10
Indols.	0	0	0	0	0	0	0
Tryptophane.	0	0	0	0	0	0	0
SH_2	0	0	0	0	0	0	0

Les conclusions tout à fait analogues que nous pourrions tirer de l'examen de ces chiffres nous amènent à constater seulement une légère accélération dans l'allure des transformations — avec des limites un peu reculées — sans que pour cela leur sens s'en trouve le moins du monde modifié.

Enfin les 4 tableaux révèlent que si la dégradation protéolytique est un peu plus intense dans tous ses termes, lorsque le poisson a été normalement traité, les différences observées le mettant en parallèle avec le poisson brut ne sont pas bien grandes.

d. Allure de l'autolyse. Ses facteurs (13), (14). — Il nous est maintenant possible de démonter le mécanisme de la protéolyse et d'en élucider les causes.

Nous avons précédemment évoqué l'action enzymatique : et c'est bien de diastases qu'il s'agit car le facteur en jeu est détruit par la chaleur (110°) sèche et de plus son action ne se produit plus après cette dessiccation à haute température, même si l'on réhydrate le milieu.

Il est vrai que la coagulation des albumines par la chaleur peut entraîner l'arrêt de l'autolyse, mais comment expliquer que les produits intermédiaires déjà présents ne soient plus transformés?

Les chiffres ci-dessous en font foi :

TABLEAU XIX.

Arrêt de l'autolyse par la chaleur et la dessication.

(Échantillon de tissu musculaire desseché trois heures à 110° puis réhydraté et conservé trois mois.)

	AUSSITOT APRÈS PASSAGE À 110°.	APRÈS RÉHYDRATATION et 3 mois de dessication.
pH	6 gr.	6 gr.
Azote total	22,5 gr.	24,5 gr.
Azote albuminoide	20,7 gr.	22,6 gr.
Azote total non protéique	1,8 gr.	1,9 gr.
Azote peptidique	193 mgr.	295 mgr.
Azote amoniacal libre et salifié	20 mgr, env.	20 mgr. env.
Azote uréique	60 mgr.	67 mgr.
Acide urique	traces.	traces.
Créatinine	traces.	traces.
Azote aminé total	187 mgr.	194 mgr.
Dont		
Peptides	60,3 p. cent.	38,5 p. 100.
Acides monocarboxylés	11 p. 100.	18,5 p. 100.
Acides dicarboxylés	28,7 p. 100.	33 p. 100.
Acides organiques	3,4 p. 100.	2,1 p. 100.
Indol	0	0
Tryptophanes	0	0
SH_2	0	0
Ptomaines	0	0
Réaction d'Éber	(—)	(—)
	Résultats exprimés pour 100 gr. de poisson sec.	

Si nous considérons les facteurs physiques de l'action protéolytique, nous constatons en particulier que le pH du milieu, compris entre 6 et 7, est parfaitement compatible avec une activité diastasique de cet ordre.

Mais par contre, il est infiniment probable que les conditions de pression osmotique qui leur sont imposées doivent considérablement gêner les actions fermentaires. D'autre part, il est classique de considérer que certaines des activités sont liées à l'intégrité cellulaire (peptidase), or ce n'est certainement pas le cas.

Quant au processus lui-même de la désintégration protéique, nous verrions volontiers sa marche être la suivante :

1° Attaque de la molécule albuminoïde par une protéase et transformation en peptides, peptones et polypeptides sans qu'il y ait ainsi qu'on l'admet d'habitude de distinction bien nette entre ces deux classes de corps.

2° Transformation par dégradations successives sous l'action d'un peptidase des peptides en acides aminés.

Ici se nuance un peu l'action enzymatique : les produits obtenus sont à prédominance carboxylique ce qui n'est plus tout à fait classique.

3° Production à partir de ces amino-acides d'une amine ou d'ammoniaque et d'un acide gras, soit par décarboxylation simple (carboxylase) :

$$R{-}CHNH^2{-}COOH \longrightarrow R{-}CHNH^2 + CO^2 \quad (I)$$

soit par désamination simple (aminase) suivant l'un des types classiques :

Hydralyse	$R{-}CHNH^2{-}COOH + H^2O \longrightarrow R{-}CHOH{-}COOH + NH^3$	(II)
Réduction	$R{-}CHNH^2{-}COOH + H^2 \longrightarrow R{-}CH^2{-}COOH + NH^3$	(III)
Désaturation.....	$R{-}CH^2{-}CHNH^2{-}COOH \longrightarrow R{-}CH = CH{-}COOH + NH^3$	(IV)

soit enfin par désamination et décarboxylation simultanées.

Avec hydrolyse	$R{-}CHNH^2{-}COOH + H^2O \longrightarrow R{-}CHOH + NH^3 + CO^2$	(V)
Avec réduction	$R{-}CHNH^2{-}COOH + H^2 \longrightarrow R{-}CH^2 + NH^3 + CO^2$	(VI)
Avec oxydation	$R{-}CH^2{-}CHNH^2{-}COOH + O^2 \longrightarrow R{-}CH^2 + COOH + NH^3 + CO^2$	(VII)

De toutes ces équations qui sont parfaitement classiques et que nous n'avons reproduit ici que pour plus de clarté, il en est certaines qui sont plus probables que d'autres : celles qui, en particulier, aboutissent à une amine plutôt qu'à l'ammoniaque, celles qui font intervenir une hydrolyse ou une oxydation (I), (III), (V), (VIII).

On conçoit de plus aisément, que dans les conditions où fonctionnent les enzymes il se produise rapidement des différences de vitesses réactionnelles aboutissant de l'accroissement de concentration de certains produits, à la disparition des autres.

Ainsi, la formation des peptides qui admet comme facteur initial une solubilisation des protéines sera toujours régulière tant que la grosse réserve protéique que constitue le tissu, permettra d'assurer une concen-

tration maximum toujours maintenue à la phase liquide très restreinte. champ d'activité de la protéase; d'où l'abondance de peptones et polypeptides que nous avons constatée.

Par contre, le phénomène qui aboutit à la formation d'acides organiques et d'amines est limité par la concentration de ces derniers corps tout au moins pour autant qu'ils ne se salifient pas mutuellement : c'est précisément cette saturation qui, représentant le terme ultime de l'évolution permet à l'azote aminé total, comme aux acides organiques une croissance de concentration régulière et nous avons pu constater que si leur produit (azoté ammoniacal libre et salifié) est lui-même en augmentation constante, cette saturation est telle que c'est en définitive un léger excès d'acide qui reste libre.

(pH vers les zones acides. absence d'odeur aminée, réaction d'Eber négative.)

La réaction intermédiaire s'oriente, elle aussi, vers une surproduction des éléments carboxyliques, mais se trouve occultée précisément par l'excès d'acides libres; c'est ce qui explique et la concentration croissante en peptides et la diminution progressive des acides dicarboxylés.

Par ailleurs, ceci est remarquable parce que là réside une différence essentielle avec les produits de putréfaction, les noyaux cycliques ne sont pas touchés : si les enzymes correspondants existent, ils sont bloqués et on ne retrouve jamais leurs produits dans des extraits aqueux du poisson.

Enfin, il semble en être de même des nucléo-protéides : les bases puriques très discrètement apparues au début disparaissent vite : elles ne nous semblent être là qu'un résidu d'une action antérieure, vestige de l'activité autolytique du muscle au temps où ce dernier était encore normalement hydraté, c'est-à-dire frais, possédait l'intégralité de ses moyens autolytiques. (*)

Quant à l'urée, présente constamment dans le muscle salé (nous l'avons vérifié avant son dosage par la réaction au xanthydrol), provient-elle de l'ammoniaque ou tout au contraire est-elle issue d'une transformation déviée de certains acides aminés? Il est assez difficile de se prononcer; cependant si l'on admet le schéma classique qui veut que l'urée provienne de l'ammoniaque par l'intermédiaire de l'arginine, il est tout aussi commode de supposer que cette dernière, présente dans le poisson, sous l'action de l'arginase, se transforme en urée et CO_2 après quoi, une uréase d'hydrolyse en donnant de l'ammoniaque : cette hypothèse a l'avantage d'expliquer pourquoi le taux d'urée décroît à mesure que croît l'azote volatil du poisson.

Reste enfin à interpréter la présence constamment croissante de créatinine : nous ne sortirons pas des données classiques de la biochimie en lui attribuant comme origine le glycocolle, un des acides aminés les plus fréquents, qui, fixant successivement une molécule de CO_2 et deux molécules de NH_3, aboutit après méthylation à la créatine (Karl Thomas).

On peut se demander pourquoi ces différentes actions enzymatiques s'orientent de façon évidemment anormale vers une protéolyse acide : c'est que nous assistons, dans un milieu hautement concentré en sels, pauvre en eau, à une véritable contrainte physico-chimique des éléments de transformation comme de leurs produits.

En résumé, nous dirons donc que, pour le poisson normalement traité, la conservation entraîne un phénomène autolytique gêné, qui s'oriente vers une surproduction acide. Cette autolyse qui n'est que peu avancée par un trempage rapidement conduit, est légèrement activée par la température.

VI. *Autolyse déviée du poisson.*

Nous avons précédemment indiqué que nos recherches avaient également porté sur des lots suspects que des prélèvements ultérieurs nous avaient permis d'examiner. Si nous n'avons malheureusement pu suivre ces derniers, dès leur sortie des pêcheries, les phénomènes autolytiques étaient encore suffisamment nets lorsqu'ils nous sont parvenus pour qu'il soit possible d'en tirer des conclusions intéressantes.

Dans un premier cas nous avons eu à notre disposition deux poissons d'aspect microscopique peu différent, mais dont l'un, s'il possédait cette odeur de poisson vieilli caractéristique, dégageait en outre une odeur aminée non douteuse rendant pénible sa consommation. La réaction d'Eber était franchement positive. L'autre était exempt d'odeur aminée, sa réaction d'Eber étant négative.

D'autre part, l'analyse bactériologique ne révélait pour l'ensemble qu'une flore banale et peu abondante conduisant à la conclusion suivante : « poisson sans altération bactérienne ni fermentation, jugé au point de vue bactériologique consommable sans inconvénient dans les huit jours ». (Examen n° 21607 à 21641.)

Soumis aux déterminations habituelles, ces deux échantillons ont donné les résultats ci-après :

TABLEAU XX.

Résultats comparatifs

obtenus sur deux échantillons de poisson dont l'un présente un début d'altération.

(Prélèvements du 13 juin 1942.)

	POISSON NON ALTÉRÉ.	POISSON ALTÉRÉ.
Humidité	26,25 gr.	46,5 gr.
Azote total	23,20 gr.	22,80 gr.
Azote albuminoïde	21,95 gr.	21,49 gr.
Azote total non protéique	1,25 gr.	1,31 gr.
Azote ammoniacal libre et salifié	20 mgr.	16 mgr.
Azote uréique	74 mgr.	45 mgr.
Créatinine	213 mgr.	320 mgr.
Acide urique	0 mgr.	0 mgr.
Azote peptidique total	196 mgr.	300 mgr.
Azote aminé total	180 mgr.	295 mgr.
dont		
Peptides	90 p. 100.	54 p. 100.
Acide monocarboxylé	10 p, 100.	54 p. 100.
Acide dicarboxylé	10 p. 100.	37,8 p. 100.
Acide monoamine	10 p. 100.	8,2 p. 100.
Peptones	+	+ +
Indol	0	0
Tryptophane	0	0
Hydrogène sulfuré	0	0
PH	6 – 6,2	6,4 – 6,6
Réaction d'Éber	(–)	(+)
Acides organiques	3,5 cm3 $\frac{N}{10}$	9,4 cm3 $\frac{N}{10}$
Chlorures	32,7	30,4 gr.

Il apparaît à l'examen de ces chiffres :

1° Que malgré une teneur en chlorures du même ordre, qui eût dû donner deux produits semblablement hygroscopiques, le second lot s'est beaucoup plus desséché spontanément que l'autre. Insistons sur ce fait que les poissons n'ont été soumis à l'analyse que plusieurs jours après leur prélèvement et qu'ils ont été conservés depuis, hors des caisses.

2° Que l'azote volatil est sensiblement doublé dans le deuxième échantillon.

3° Que parallèlement le pH varie de 6 – 6,2 – à 6,4 – 6,6.

4° Que l'azote peptidique et l'azote fonctionnel des amines augmentent considérablement d'un échantillon à l'autre.

5° Que, alors que dans le premier échantillon les produits aminés acides et basiques s'équilibrent sensiblement, le second s'oriente nettement vers une désamination en excès alcalin.

6° Qu'enfin les acides organiques ont presque triplé dans le deuxième échantillon.

Nous sommes maintenant en mesure d'interpréter ces résultats :

Dans les deux lots, au moment où nous les avons pris en main, l'eau s'était déjà au moins partiellement évaporée; mais alors que dans le premier l'eau tissulaire peu abondante laissait tomber l'humidité à 26 %, dans le second tout au contraire, ce résidu aqueux beaucoup plus important la maintenait autour de 40 %.

Il en est résulté une orientation de l'autolyse vers les productions alcalines, cette fois-ci tout à fait habituelles et analogues aux actions fermentaires, d'où excès d'acides di-aminés (et parallèlement de créatinine), gros excès d'ammoniaque ou d'amines volatiles, que ne viennent plus neutraliser, malgré leur accroissement très net, les acides organiques; ce qui explique l'élévation du pH, l'odeur aminée nette, la réaction d'Eber positive.

Enfin les produits générateurs des termes ultimes (peptides) ont naturellement diminué devant l'activité accrue de l'autolyse. Il est probable que la réaction dominante du phénomène était la réaction (1) productrice d'amines.

D'après ce que nous savons déjà, il était intéressant d'essayer d'orienter à nouveau cette autolyse vers une direction plus habituelle, ceci en éliminant rapidement l'eau tissulaire et en favorisant le groupe des réactions d'oxydation portant sur les amino-acides. Le moyen qui nous semblait le plus simple était une large exposition à l'air sec et chaud, facilement réalisée dans les conditions météorologiques de la saison. Au bout d'un mois de ce traitement, les caractéristiques du poisson étaient devenues les suivantes :

TABLEAU XXI.

Effets de la dessiccation sur le poisson en voie d'altération.

	POISSON NON ALTÉRÉ.	POISSON ALTÉRÉ.
Humidité	25,8 gr.	29,8 gr.
Azote total	21,8 gr.	22 gr.
Azote albuminoïde	20,03 gr.	20,16 gr.
Azote total non protéique	1,77 gr.	1,84 gr.
Azote ammoniacal libre et salifié	421 mgr.	743 mgr.
Azote uréique	125 mgr.	66 mgr.
Créatinine	56 mgr.	71 mgr.
Acide urique	0 mgr.	0
Azote peptidique total	300 mgr.	500 mgr.
Azote aminé total	175 mgr.	250 mgr.

TABLEAU XXI. (Suite.)

Effet de la dessication sur le poisson en voie d'altération.

	POISSON NON ALTÉRÉ.	POISSON ALTÉRÉ.
dont		
Peptides	90 p. 100.	80 p. 100.
Acides monocarboxylés	10 p. 100.	70 p. 100.
Acides dicarboxylés	0	10 p. 100.
Acides monoaminés	0	10 p. 100.
Acides diaminés	0	0
Peptones	+	—
Indol	0	0
Tryptophane	0	0
Hydrogène sulfuré	0	0
PH	6	6
Réaction d'Éber	(—)	(?)
Acide organique	18,5 cm3 $\frac{N}{10}$	24,5 cm3 $\frac{N}{10}$
Chlorure	32,1	30,6

Il est facile de constater qu'à mesure que l'humidité devenait pour les deux échantillons comparables, les caractères du deuxième échantillon se rapprochaient sensiblement de ceux du premier, c'est ainsi que :

Le pH était uniformément ramené à 6;

Les bases volatiles libres ou salifiées avaient subi leur accroissement habituel mais proportionnellement moins rapide dans le deuxième échantillon.

De plus, nous constatons un bondissement des acides organiques vers des valeurs telles qu'elles expliquent aisément et la saturation des bases volatiles et la baisse du pH.

De fait, chose remarquable, l'odeur aminée a totalement disparu et la réaction d'Eber est devenue presque nulle. Il ne fallait pas s'attendre à voir cette réaction disparaître complètement, car on conçoit qu'une saturation effectuée avec des acides relativement faibles n'ait pu donner qu'un corps dont la dissociation non négligeable laisse facilement une partie de la bande volatile à l'état libre.

Cette évolution est plus nette encore s'il est possible pour le troisième échantillon que nous avons pu examiner (prélèvement du 3 juillet 1942).

Ce lot se présentait comme possédant, en même temps qu'une forte réaction d'Eber des caractères organoleptiques des plus suspects : odeur aminée, chair légèrement «savonneuse» tissu musculaire en partie rougi ou bruni près de l'arête en particulier. De plus, alors que les premiers étaient pratiquement exempts d'envahissement microbien, la bactériologie signalait pour ceux-ci :

« Les examens portant sur les deux échantillons reçus le 3 juillet 1942, révèlent une flore microbienne plus importante que lors de l'examen des échantillons précédents; néanmoins les souillures demeurent d'ordre limité et il n'est pas permis, bactériologiquement de prononcer la condamnation de tels produits alimentaires. Il y a lieu toutefois d'activer sa mise en consommation et de rejeter le cas échéant les poissons de même lot, dont l'apparence permettrait des doutes sur l'état de conservation ».

(Examens n°s 24.290 à 24.300.)

Quoi qu'il en soit, l'analyse d'un échantillon moyen de ces poissons nous a donné les résultats consignés dans la première partie du tableau ci-dessus où l'on retrouvera tous les caractères déjà signalés plus haut. Tandis qu'après un mois de conservation à l'air libre dans les conditions que nous avons énumérées; ils prennent l'allure indiquée dans la deuxième partie du tableau, où l'on rencontre à nouveau moins complet à vrai dire que dans le cas précédent, l'effort de saturation auquel nous avons déjà assisté. Soulignons à nouveau la remarquable augmentation des acides de fermentation.

Tableau XXII.

Évolution d'un poisson avarié ne possédant pas la sécurité bactériologique des précédents.
(3 juillet 1942.)

	AVANT AÉRATION.	APRÈS 1 MOIS D'AÉRATION.
Humidité	47 gr.	21,12 gr.
Azote total	22,74 gr.	21,14 gr.
Azote albuminoïde	21,30 gr.	19,63 gr.
Azote total non protéique	1,44 gr.	1,51 gr.
Azote ammoniacal libre et salifié	385 mgr.	370 mgr.
Azote uréique	50 mgr.	28 mgr.
Créatinine	97 mgr.	52 mgr.
Acide urique	traces.	0
Azote peptidique total	200 mgr.	300 mgr.
Azote aminé total	150 mgr.	250 mgr.
dont		
Peptides	80 p. 100.	69 p. 100.
Acides carboxyles	0	0
Acides monoaminés	5 p. 100.	20 p. 100.
Acides diaminés	15 p. 100.	11 p. 100.
Peptones	—	++
Indol	0	0
Tryptophane	0	0
Hydrogène sulfuré	(?)	0
PH	6,8	6,2
	pour 100 gr. de poisson sec.	

TABLEAU XXII. (Suite.)

Évolution d'un poisson avarié ne possédant pas la sécurité bactériologique des précédents.

(3 juillet 1942.)

	AVANT AÉRATION.	APRÈS 1 MOIS D'AÉRATION.
Réaction d'Éber	+	+
Acides organiques	4 cm3 $\frac{N}{10}$	16,7 cm3 $\frac{N}{10}$
Chlorures	28,4 gr.	28,5 gr.
	pour 100 gr. de poisson sec.	

Notons en passant une perte nette des corps amino-ammoniacaux libres ou salifiés due très probablement à leur volatilité.

En se basant sur les caractères organoleptiques, on ne peut que constater une amélioration très nette de la qualité du produit : disparition de l'odeur aminée, chair sèche et ferme. La réaction d'Eber est devenue d'ailleurs beaucoup moins franchement positive.

Mais une nouvelle notion, tout aussi importante apparaît : alors que dans les conditions habituelles de son humidité, le poisson est à peu près indemne de tout envahissement microbien, une réhydratation intempestive fait cesser cette sorte d'immunité; dès qu'apparaît une eau tissulaire tant soit peu abondante, les conditions de développement des microorganismes deviennent réalisables, et la putréfaction possible vient se surajouter à l'hydrolyse.

La flore plus riche du dernier lot, précisément le plus hydraté, nous a incité à demander à la bactériologie la confirmation de cette hypothèse.

Nous avons donc maintenu un échantillon moyen du prélèvement du 3 juillet, dans une atmosphère à 100° d'humidité, simplement à la température du laboratoire (26°-28°) pendant une dizaine de jours : le poisson a présenté presque aussitôt les caractères de la putréfaction : dégagement abondant de produits à odeur repoussante, aspect visqueux de la chair, élévation du pH (7,6-7,7) nous avons alors demandé au laboratoire bactériologie un examen de la flore microbienne, sans pousser plus loin l'investigation chimique.

Tandis que comme témoin, nous soumettions au même contrôle un échantillon de poisson prélevé en avril, conservé à l'air libre, il nous a été répondu : «Pour l'échantillon avarié :

A l'examen direct, le poisson présente une flore peu abondante en gram. (+), maintenu en bouillon, il se produit un dégagement gazeux.

Culture : ne se développe pas sur gélose ordinaire.

En bouillon : les germes, présents en petit nombre, se révèlent être des entérocoques.

Il n'y a pas de germes anaérobies.

Pour l'échantillon témoin : absence de germes microbiens à l'examen direct.

Après ensemencement : culture négligeable en bouillon. Ne cultive pas sur gélose ordinaire. »

Le résultat est net : le poisson humide cultive; placé dans des conditions à peu près normales de conservation, telles qu'on peut les rencontrer par exemple dans le stockage des caisses. Nous n'avons cherché en effet, ni une surinfection par ensemencement ni une rigoureuse aseptie dans la préparation de nos échantillons.

Et nous sommes naturellement amenés à conclure que, lorsque le poisson, au cours des manipulations qu'il est appelé à subir, acquiert un excès d'humidité difficilement éliminable (eau tissulaire), il subit :

1° Une déviation de son autolyse l'amenant à présenter des caractères chimiques et organoleptiques d'un produit en voie de putréfaction (orientation vers une surproduction alcaline);

2° Une modification le rendant apte à être la proie des microorganismes, les deux phénomènes étant peut-être conséquence l'un de l'autre.

Nous avons établi plus haut qu'une dessiccation rapide à l'air libre, non seulement évitait cette déviation autolytique, mais aussi améliorait les caractères organoleptiques d'un poisson ayant subi partiellement cette déviation. Il est évident que cette opération a également pour effet de rendre à nouveau ce poisson difficilement accessible à la flore microbienne comme le montre l'examen du deuxième échantillon conservé à l'air libre qui subit une véritable autostérilisation.

VII. *Autolyse limite et putréfaction.*

Nous aurions considéré ce travail comme incomplet si nous n'avions cherché quels caractères nettement différentiels pouvaient présenter ces deux sortes d'activité : l'une purement endogène : l'autolyse, l'autre exogène : la putréfaction, et nous avons été amenés à en activer la marche pour obtenir avec leurs concentrations limites les produits qui en étaient issus.

La putréfaction, nous l'avons très simplement réalisée avec son activité maximum en laissant se développer la flore microbienne du troisième échantillon de poisson (3 juillet) dans un milieu aqueux constitué par 30 grammes de poisson finement divisé et 500 centimètres cubes d'eau.

Quant à l'autolyse, nous sommes parvenus à la provoquer dans les conditions sensiblement identiques en constituant un milieu d'autolyse avec

30 grammes de chair musculaire de poisson broyé avec du sable et diluée dans 500 centimètres cubes d'eau saturée de xylol.

Après un mois, au cours duquel les deux milieux étaient maintenus à la température du laboratoire (28-29°) le contrôle bactériologique que nous avons demandé nous a donné les résultats suivants :

Pour liquide de putréfaction :

A l'examen direct : flore très abondante mixte : bacilles à gram. (+) type entérocoques et nombreux bacilles à gram. (—). Dégagement gazeux abondant. Odeur ammoniacale franche. Aucun genre anaérobie.

Après culture : entérocoques très abondants correspondant à 50.000 germes au centimètre cube au moins a donné également un bacille gram. (+) type subtilis, le bacille gram. (—) n'a pas cultivé. il n'existe que des formes sporullées — pas de germe anaérobien.

Pour le liquide d'hydrolyse : absence de germes microbiens.

Les analyses chimiques poursuivies parallèlement sont résumées dans le tableau ci-après :

TABLEAU XXIII.

Concentration des principaux éléments du poisson ayant subi une altération hydrolique ou microbienne pendant un mois.

	HYDROLYSE.	PUTRÉFACTION.
Azote total non protéique	1,178 gr.	2,472 gr.
Azote ammoniacal libre et salifié	0,537 gr.	1,746 gr.
Azote uréique	0,468 gr.	0,521 gr.
Créatinine	traces.	traces.
Acide urique	0	0
Azote peptidique	0,400 gr.	0,900 gr.
Azote aminé total	0,653 gr.	1,960 gr.
dont		
Acides monocarboxylés	15,5 p. 100.	0
Auides dicarboxylés	16,1 p. 100.	0
Acides monoaminés	//	39,2 p. 100.
Acides diaminés	//	17,7 p. 100.
Peptides	68,4 p. cent.	43,1 p. 100.
Acides organiques	5,5 cm3 $\frac{N}{10}$	15,5 cm3 $\frac{N}{10}$
PH	6,2 — 6,4	7,4 — 7,6
Réaction d'Éber	(—)	(+ + +)
Hydrogène sulfuré	(—)	(+)
Indol	0	0
Tryptophane	0	0

Remarquons tout d'abord que la protéolyse est beaucoup plus intense sous l'influence de l'activité microbienne que lorsque le tissu est seulement attaqué par les enzymes (azote total non protéique). D'autre part, l'azote ammoniacal qui reste pour le produit d'hydrolyse dans les limites habituellement constatées, bondit vers des quantités dépassant le gramme du cours de la putréfaction. Enfin, les acides organiques qui n'ont guère augmenté dans le premier cas, atteignent une valeur triple dans le second; ils restent impuissants malgré tout à saturer les corps basiques formés; le pH est devenu franchement alcalin alors qu'il reste acide au cours de l'hydrolyse.

C'est ce qui à nos yeux, différencie l'action autolytique de l'activité microbienne; l'une s'orientant en général vers une surproduction acide, l'autre vers un excès alcalin. On pourrait se demander toutefois pourquoi l'autolyse pratiquée dans les conditions où nous nous sommes placés (excès d'eau) ne conduit pas elle aussi vers un milieu à réaction plus fortement basique puisque, d'après ce que nous avons vu dans l'autolyse déviée, l'hydratation y joue un rôle alcalinisant : c'est qu'en réalité dans le milieu constitué par un peu de poisson dans un grand volume d'eau l'excès aqueux s'oppose à toute concentration intracellulaire des éléments produits par l'activité diastasique et libère par conséquent le jeu normal des enzymes : la contrainte physico-chimique dont nous parlions plus haut ayant cessé chaque corps libéré l'est avec la vitesse propre de chacune des réactions qui lui donne naissance.

Remarquons en outre, que les chiffres obtenus pour l'hydrolyse étant assez peu différents de ceux obtenus avec le poisson spontanément autolysé, on peut admettre que malgré l'allure contrainte de cette hydrolyse gênée la limite s'en trouve atteinte au bout d'un temps relativement court.

Enfin, on ne peut nier que la protéolyse bactérienne telle que nous l'avons réalisée ne constitue pas à proprement parler une putréfaction au sens bactériologique du mot.

Nous n'y trouvons qu'un germe banal et aucune flore liquéfiante; cependant loin de voir là une objection à nos hypothèses nous croyons tout au contraire que la seule présence d'un organisme particulièrement résistant comme l'entérocoque prouve que sans défense, peut-être grâce à ses produits d'autolyse, qui conduit avec le temps, à sa stérilisation, ainsi que nous l'avons montré.

VIII. *Essais sur les éléments acides.*

Nous avons tenté, en suivant l'élégante méthode de Duclaux, de caractériser les acides qui prennent naissance au cours des actions autolytiques ou fermentaires exercées sur le milieu aqueux à base de poisson : c'est en

effet là seulement qu'ils se trouvent en assez grande quantité pour pouvoir être décelés et c'est même à l'origine la raison qui nous a incité à pousser les phénomènes diastasiques ou microbiens à leur limite.

Chaque fois que nous en avons eu la possibilité, nous avons contrôlé, par leurs réactions caractéristiques, la présence des corps révélés.

Pour le produit de putréfaction, où les acides dits de «fermentation» sont relativement abondants, le résultat nous a paru assez net pour servir d'illustration à la méthode proposée. La distillation pratiquée, comme il a été exposé plus haut, a abouti aux résultats suivants :

Le distillat d'une prise d'essai acidifiée par l'acide phosphorique a été traité par la chaux, concentré, filtré et le filtrat réacidifié, distillé selon Duclaux. Cette opération a conduit au tableau suivant, donnant les rapports entre l'acidité volatile passée dans les premiers centimètres cubes et l'acidité volatile totale.

Tableau XXIV.

Acidité volatile des premiers centimètres cubes passés à la distillation.
(Méthode de Duclaux.)

VOLUMES	RAPPORTS TROUVÉS.	ACIDES PROPIONIQUES.
10 cm3	11,3	11,5
20 cm3	28,6	22,8
30 cm3	34,4	33,5
40 cm3	45,1	44,0
50 cm3	54,0	54,0
60 cm3	62,9	63,3
70 cm3	73,0	72,5
80 cm3	82,00	81,0
90 cm3	87,9	88,5
100 cm3	94,3	95,0

La courbe que l'on peut tracer à l'aide de ces chiffres, si elle n'est pas très régulière, indique cependant par sa convexité, qu'il s'agit aux impuretés près, d'un des trois premiers termes de la série grasse. En comparant les chiffres trouvés, avec ceux que donne Duclaux pour l'acide propionique, il semble bien que ce soit de cet acide qui passe surtout à cette distillation.

Une seconde opération effectuée sur le filtrat après acidification donne de même :

TABLEAU XXV.

Acidité volatile des n premiers centimètres cubes passés à la distillation.
(Méthode de Duclaux.)

	RAPPORTS TROUVÉS
10 Cm3	17
20 —	35
30	47
40 —	57
50 —	66
60 —	75
70 —	83
80	89
90	95
100 —	98

La courbe qui en résulte indique, grâce à sa double courbure, qu'il s'agit là d'un mélange d'un des premiers termes plus haut cités, avec un des homologues supérieurs; l'examen des tables de Duclaux conduit aux acides acétiques et butyriques, ce que les réactions caractéristiques de ces acides confirment aisément.

Pour ce qui est du produit d'hydrolyse, les résultats sont moins nets ils le sont encore assez pour permettre de soupçonner la présence des mêmes acides.

Il ne nous a pas paru utile jusqu'à présent de pousser plus loin l'investigation en ce qui concerne en particulier la détermination centésimale des acides isolés; la teneur en acides totaux étant assez éloquente et indiquée par le dosage des acides organiques. La méthode n'est cependant pas assez sensible pour révéler avec sûreté ceux des autres acides volatils présents en faible quantité. Il est infiniment probable que la plupart des premiers termes de la série grasse s'y trouvent représentés avec leurs isomères possibles. L'acide valérianique en particulier que son odeur particulière et forte révèle sans ambiguïté, est présent indubitablement à l'état de traces.

Cet essai nous semble en faveur de l'hypothèse que nous avons formulée en assignant aux acides qui prennent naissance au cours de l'autolyse ou de la putréfaction la même origine protéique que les bases ammoniacales; il est en effet difficile d'admettre que d'autres corps, les matières

grasses par exemple, subissent une désintégration assez profonde pour les amener à cet état extrême de simplification : une chaîne en C3 ou C4.

Nous ne nions pas cependant l'intervention de ces éléments, lors du processus autolytique, surtout étant donné que le moyen mis en œuvre pour assurer la conservation du poisson aboutit à une oxydation certaine de sa matière grasse; mais nous ne pensons pas que là réside le facteur principal de la libération acide à laquelle nous assistons.

TROISIÈME PARTIE.

Essais de toxicologie du poisson salé.

Afin de répondre clairement aux questions qui nous étaient posées à ce sujet, nous avions envisagé une vaste expérimentation comprenant notamment : (12)

1° La caractérisation des exotoxines microbiennes par ensemencement et culture du germe isolé de la putréfaction;

2° L'isolement par voie chimique des corps toxiques de la classe des ptomaïnes;

3° L'expérimentation biologique des produits obtenus, comprenant notamment :

a. L'étude de la dose toxique minimum pour provoquer la mort d'un animal de poids donné;

b. L'observation des effets toxiques sur différents animaux suivant la concentration du corps, son mode d'administration, la tolérance propre de différents sujets d'expérience;

c. L'analyse et l'enregistrement de l'effet toxique en vue de classer le corps dans une des catégories déjà connues; poison musculaire, bulbaire, cardiaque, mydriatique, etc.;

4° La détermination des caractères analytiques du corps isolé par voie chimique afin de le rapprocher, comme il est classique de le faire, de tel alcaloïde présentant des réactions analogues.

Mais cette étude s'est trouvée considérablement simplifiée du fait des deux constatations suivantes :

1° Le seul microorganisme pratiquement isolé des différents échantillons souillés est un germe parfaitement banal, incapable de secréter une exotoxine dangereuse, et nous avons éliminé *a priori* la première partie de notre expérimentation;

2° Bien que nous ayons poussé la séparation des toxiques organiques suivant la méthode de Stas Otto aussi loin et aussi soigneusement que possible, aucun des produits isolés, aussi bien par extraction à l'éther en

milieu acide que par l'alcool amylique en milieu alcalin, ne nous a donné de réaction caractéristique des ptomaïnes; en particulier :

Ces corps ne réduisent pas le nitrate d'argent.

Ils ne donnent pas le précipité bleu de Prusse classique avec le réactif de Brouardel et Boutmy et ne précipitent pas nettement avec les réactifs généraux des alcaloïdes.

L'acide nitrique donne bien une coloration jaune pâle, mais cettecoloration disparaît avec la potasse alcoolique sans faire place à une teinte bien définie.

L'acide sulfurique concentré ne donne qu'une réaction brun sale; l'acide alcoolisé et le perchlorure de fer, un précipité marron léger.

Il apparaissait dès lors comme très improbable qu'il puisse y avoir des quantités appréciables de ptomaïnes dans notre matériel d'étude. Il restait possible la présence de corps du type de la méthyl-guanidine ne donnant pas les réactions précédentes, mais dépourvues de toxicité.

Nous avons donc recherché une sanction expérimentale de ces résultats en demandant au laboratoire de bactériologie une inoculation au cobaye.

Les résidus extractifs remis préalablement en solution dans le sérum physiologique à un pH voisin de 7 et à une concentration de l'ordre de 1 à 4 p. 100 ont été ainsi étudiés. Quatre d'entre eux notamment avaient l'origine suivante :

1° Résidu d'extraction à l'éther en milieu acide du liquide d'hydrolyse;

2° Résidu d'extraction à l'alcool amylique en milieu alcalin du même liquide;

3° Résidu d'extraction à l'éther en milieu acide du liquide d'hydrolyse;

4° Résidu d'extraction à l'alcool amylique en milieu alcalin du même milieu.

Deux lots de cobayes ont reçu ces préparations, le premier par voie orale, le second par voie sous-cutanée; environ 1 centimètre cube pour chacun. Après quatre jours, aucun de ces animaux ne présentait des signes d'intoxication.

On voit qu'à des concentrations relativement élevées, aucun des corps extraits ne présente de propriétés toxiques pour le cobaye et notre plan d'action s'en trouve simplifié d'autant.

Il serait intéressant de poursuivre dans cette voie des recherches toxicologiques sur des poissons diversement infectés, ce que nous nous réservons de faire si l'occasion s'en présente; mais pour l'instant, la conclusion qui se dégage de cette expérimentation est que le poisson, qu'il soit autolysé ou envahi par la flore microbienne banale, n'est pas dangereux pour la consommation, pour aussi loin que soit poussée l'action autolytique ou microbienne. Remarquons que dans ce dernier cas, les caractères organo-

leptiques présentés par le milieu le rendent absolument impropre à être consommé.

Conclusions générales.

De cette étude qui se poursuit depuis cinq mois, un certain nombre de faits se dégagent maintenant, que nous résumerons comme suit :

1° En dehors de toute participation microbienne, le poisson salé des côtes de Mauritanie subit une autolyse d'origine diastasique amenant la formation aux dépens des éléments azotés, du tissu musculaire, des différents corps habituellement rencontrés dans pareils cas; les peptides (peptones, polypeptides, etc.) avec comme termes ultimes, des amines, de l'ammoniaque d'une part, des acides organiques à structure simple, premiers termes de la série grasse; d'autre part, cette autolyse bien que discrète conduit à un taux d'azote ammoniacal croissant et de beaucoup supérieur à celui qui est considéré comme limite de conservation du poisson frais. Elle se produit aussi bien, quoique à une moindre intensité, sur le produit qui sort des chalutiers que sur celui que livre les pêcheries;

2° Cette autolyse reconnaît comme facteur prépondérant le taux d'humidité, comme facteur accessoire, la température. Son orientation est fonction du premier facteur. Lorsque l'eau du tissu s'abaisse aux environs de 20 p. 100, l'autolyse aboutit à un excès de production des corps acides, évolution dont le pH, qui reste autour de 6,0-6,4 est le témoin le plus sûr. Dans ces conditions, le poisson conserve longtemps ses caractères et son aspect agréable qui le fait aisément consommer.

Lorsque l'eau est plus abondante, l'autolyse s'oriente vers un excès de bases libres qui élèvent le pH au voisinage de 6,8-7,0 et communique au milieu l'odeur aminée spéciale du poisson avarié, rendant ainsi sa consommation moins agréable;

3° Les variations du taux d'humidité du poisson sont conditionnées :

a. Par l'efficacité et la durée du trempage qu'il subit aux pêcheries, opération qui a pour effet de fixer sur le tissu une quantité d'eau difficile à éliminer;

b. Par le mode de stockage en caisse, qui s'oppose à l'évaporation :

4° Le mode de conservation le plus efficace semble être une large exposition à l'air, au soleil même qui hâte le départ de l'eau. Dans tous les cas une dessiccation aussi rapide et aussi complète que possible sera recherchée.

L'avantage de cette opération est non seulement de conserver au poisson bien préparé des caractères organoleptiques satisfaisants, mais aussi de les rendre tels à un produit légèrement avarié;

5° Au point de vue bactériologique, le poisson peu souillé, en général, présente un caractère d'autostérilisation que tout excès d'humidité risque de lui faire perdre. Ce caractère est accentué par la dessiccation rapide; il se rétablit par cette opération lorsqu'il a disparu;

6° La flore microbienne rencontrée jusqu'à présent, ne semble pas conduire à la formation des corps toxiques;

7° Le phénomène d'autolyse quelle que soit son orientation, ne libère aucun corps susceptible de rendre la consommation du poisson dangereuse.

Nous ne prétendons pas avoir par ces notes volontairement restreintes, épuisé la question; nous nous sommes contentés d'indiquer une orientation vers des recherches plus nombreuses et plus serrées, et nous avons tenu à n'en précisr qu'un point : la destinée des éléments protéiques du poisson salé. Il est hors de doute que certains éléments, que nous nous réservons d'étudier à part, jouent un rôle sinon prépondérant, du moins non négligeable dans cette curieuse survie d'un tissu quasi momifié qui pourtant évolue comme s'il était vivant. Il est évident, par exemple, que la matière grasse du tissu, constamment présente au taux de 1 à 4 p. 100 comme nous l'avons vérifié, entre pour sa part dans cette évolution.

L'huile des poissons, qui est responsable en partie de l'odeur spéciale des animaux salés, peut-être grâce à ses hydrocarbures) contient de nombreux radicaux acides; chaîne non saturée dont les doubles liaisons sont particulièrement accessibles à l'oxydation qu'un séchage à l'air favorise nettement. Jusqu'à quel point, les molécules ainsi saturées, peut-être brisées, contribuent-elles à la saturation des bases libérées au cours de l'hydrolyse ? C'est ce qu'il serait intéressant de préciser, car l'on remarquera aisément que les chiffres trouvés lors de la mesure des acides organiques ne correspondent pas aux quantités moléculaires, nécessaires à la saturation des bases, malgré des valeurs basses de pH.

Il conviendrait enfin, de considérer le poisson salé sous son incidence pratique, c'est-à-dire comme un aliment, aussi bien en ce qui concerne la quantité globale d'éléments nutritifs proprement dits, qu'il est susceptible d'apporter, sous forme azotée, à la ration alimentaire (donnée d'ailleurs classique) qu'au point de vue de ce qui peut faire défaut à ces mêmes éléments pour constituer un aliment azoté complet. N'oublions pas que, pour le jeune organisme en particulier, certains acides aminés dont il est incapable de faire la synthèse sont indispensables à la constitution de ses tissus. Il serait du plus haut intérêt de savoir si de tels corps pré-existent dans le poisson, ce qui est peu probable; ou si l'on peut en tenter la production, en favorisant leur synthèse; au besoin, par une autolyse plus ou moins orientée, ce qui doit être possible à une intervention enzymatique qui s'est montrée si souple et si nuancée. C'est là qu'une stabilisation par

la chaleur (farine de poisson salé) prendrait toute sa valeur. Le régime facilement carentiel ainsi que le déséquilibre des éléments nutritifs qu'apporterait son introduction massive dans la ration alimentaire serait également à étudier de près. Enfin quel est le retentissement sur l'organisme de l'afflux important et brusque en chlorures de sodium réalisé par un produit qui contient jusqu'à 30 p. 100 de son poids de sel ? Tels sont les principaux problèmes que soulève la consommation du poisson salé.

Ils sortent à vrai dire, du cadre plutôt spéculatif de ces notes, pourtant notre désir serait que cette apparence s'effaçât un peu devant la portée pratique des résultats obtenus lors de la présente étude. Malgré les caractères organoleptiques, parfois un peu surprenants, nous avons cru pouvoir établir que le poisson salé, même ayant subi une autolyse déviée, n'était pas toxique. Pourquoi donc se montrer à l'endroit de sa consommation d'une exigence que la rigueur des temps ne justifie plus ? Pourquoi proscrire d'une table déjà fort légère un aliment précieux par sa teneur élevée en azote Il y a un quart de siècle des circonstances quelque peu analogues ont fait découvrir le poisson frais au consommateur moyen; il en est resté là, habitué qu'il est à n'admettre dans son menu qu'un produit vierge de toute altération, fût-ce la plus légère... Auto-souillure. Il serait sage de changer un peu tout cela et de comprendre qu'il s'agit maintenant de manger, non de souper.

Hélas, nous ne nous faisons aucune illusion: ce n'est pas avec un tableau de chiffres que le consommateur français se laissera convaincre, il est accoutumé à d'autres arguments. Mieux vaudrait peut-être, lui présenter le poisson salé comme une denrée précieuse, arrachée au sein des mers lointaines par l'audace et l'abnégation de gens qui risquent journellement leur vie pour qu'arrive à sa table privilégiée un produit que de savantes manipulations ont encore torturé.

Cette gastronomie sentimentale est éminemment propre à flatter le palais des dîneurs, surtout des dîneuses.

Peut-être serait-il encore plus efficace que tel restaurant à la mode s'emparât de la question pour « lancer » sous un nom autant que possible étranger, mais surtout exotique, des mets bizarrement présentés à base de poisson salé.

Alors, il est possible que le consommateur oublie le crustacé d'antan dont l'épice dissimulait à grand-peine un fumet inavouable, ou le poisson «cuit vivant», bien que transporté dans la glace.

Il serait infiniment plus simple, voir plus courageux de dépouiller son goût, vieille qualité française, de tout ce qu'un snobisme d'importation a pu introduire d'éléments troubles. Là gît toute la difficulté.

Et nous terminerons sur une note un peu désabusée, peut-être, mais

bien réaliste et sans illusion, cette étude entreprise sous le signe de la foi.

Tous les efforts de l'homme de laboratoire n'empêcheront pas tel gourmet qui se pâme d'aise devant une venaison savamment faisandée, source sûre et généreuse, d'une intoxication bien sentie, de hoqueter d'horreur à l'aspect de notre humble produit, sorti dans sa parure de sel du flanc des chalutiers.

Des goûts et des couleurs.....

NOTE.

Je tiens à présenter ici mes respects et remerciements à Monsieur le Pharmacien chimiste Audiffren, chef du Laboratoire de Chimie biologique qui a bien voulu me confier l'exécution de ce travail et dont l'extrême bienveillance, ne s'est pas démentie au cours d'une longue expérimentation; ainsi qu'à Monsieur le Médecin en chef Pirot, médecin chef du Laboratoire de Bactériologie de la 3e Région maritime, qui, non seulement a bien voulu ouvrir pour moi les pages de son registre d'analyses, mais a tenu à prendre lui-même en main les analyses et expérimentations demandées à l'occasion de ces notes. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'assurance de ma profonde reconnaissance.

Je tiens aussi à remercier vivement mes deux jeunes camarades, les Pharmaciens-chimistes de 2e classe, Roger et Kerguen, qui ont montré tout l'intérêt qu'ils prenaient à mes efforts en participant bénévolement aux nombreux dosages nécessités par la mise au point, la vérification et l'exécution des méthodes mises en jeu au cours de cette étude.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

1. P. Morand. — Dosage colorimétrique du phosphore dans le liquide céphalo-rachidien. (*Journal de médecine et de pharmacie militaire*, juillet 1939.)
2. Legière. — Dosage de l'ammoniaque urinaire. (*Journal de pharmacie et de chimie*, 1918, 17, p. 157.)
3. Levinson. — Micro-méthode pour la détermination de la teneur du sang et de l'urine en urée. (*Bulletin de la Société de chimie biologique*, 1935, p. 1157.)
4. Goiffon. — *Manuel de coppologie clinique*.
5. R. Babin. — Notes de coprologie et élimination entérorénale. (*Archives de médecine et de pharmacie navales*, 1937, p. 810.)
6. Lieutenant-colonel Pierrier et Nguen-Kim-Kinh. — Dosage rapide des acides aminés et des peptides dans le Nuoc-Nam. (*Journal des fraudes et falsifications*, 1933, p. 6.)
7. Martens. — Considération sur le dosage séparé des acides aminés et des polypeptides dans les produits de la digestion protéique. (*Bulletin de la Société de chimie biologique*, 1927.
8. Nahrungs genussen, 1932, 6a6, p. 226.

9. Denigès Chélle et Labat. — *Précis de chimie analytique.*
10. Rothéa. — *Fraudes alimentaires.*
11. Douris. — *Toxicologie moderne,* 1935.
12. Gautrelet. — *Éléments de technique physiologique,* 1932.
13. H. Van Laer. — *La chimie des fermentations,* 1938.
14. Thomas. — *Manuel de biochimie,* 1936.

RESPIRATION ARTIFICIELLE ET MÉTHODE SCHOEFFER

par le Médecin de 1re classe BOURCART.

S'il est une question de secourisme qui intéresse au plus haut point le marin, c'est bien celle de la respiration artificielle. L'asphyxie, qu'elle soit due à la submersion ou à la viciation de l'atmosphère, est chose courante dans la Marine et les soins d'urgence qu'elle nécessite devraient être connus de tous ses membres. Que de vies humaines auraient pû être conservées si des notions simples et pratiques étaient données systématiquement à tout jeune marin dès son arrivée, avant même qu'il ait mis le pied sur un bateau. Il est vrai qu'il existe d'autres lacunes encore plus graves puisqu'une bonne moitié des marins, même anciens, ne sait pas nager, ce qui n'est pas sans surprendre le « terrien moyen » qui se demande comment on peut être assez inconscient pour vivre en permanence sur l'eau ou à sa proximité immédiate sans être capable au moins de se maintenir à la surface pendant quelque temps. Pourtant un effort avait été fait pour remédier à cette erreur. Après la diffusion de la natation, celle de la respiration artificielle s'impose, car elle rendra service à ceux qui la connaîtront non seulement pendant leur séjour dans la Marine, mais partout où ils se trouvent. Les causes d'asphyxie sont assez nombreuses et variées (submersion, pendaison, strangulation, suffocation, électrocution, aspiration d'air vicié) pour qu'il vaille la peine de répandre dans tout le pays les procédés capables de ramener à la vie ceux qui en sont atteints.

Or un fait est certain, c'est que le nombre de Français, et de marins en particulier, sachant faire correctement la respiration artificielle, est infime. Je vais même plus loin en affirmant que la plupart des médecins, même des médecins de la Marine, n'ont que des idées très vagues sur cette question et sont incapables de donner l'instruction correspondante, instruction qui pourtant ne peut être assurée que par eux. Un exemple récent survenu à Toulon vient illustrer cette affirmation : deux hommes sont intoxiqués par

les émanations d'un gazogène; 150 personnes se rassemblent aussitôt autour d'eux et les plus dévoués se mettent en devoir de pratiquer la respiration artificielle, les uns tirant sur la langue les autres sur les bras, tout cela au milieu de l'affolement général. Un second maître de la Gendarmerie maritime, attiré par un tel attroupement, réussit à se frayer un passage jusqu'aux victimes et prenant l'affaire en main, met en pratique les notions qu'il avait reçues et réussit à ranimer successivement les deux hommes qui sans lui étaient certainement perdus. Histoire trop fréquente, hélas! et qui se solde par la mort d'un grand nombre d'asphyxiés. Il est du devoir du médecin et spécialement du médecin de la Marine de répandre autour de lui cette pratique de la respiration artificielle. C'est pour faciliter la tâche de nos camarades que nous osons leur faire part des quelques idées que nous avons sur cette question et de la façon dont nous les présentons aux élèves-gendarmes du Groupe de formation de la Gendarmerie maritime.

I. *Définition de l'asphyxie.*

On désigne couramment sous le nom d'asphyxie un état de «mort apparente» caractérisé par l'arrêt plus ou moins complet de la respiration et de la circulation, état qui aboutit rapidement à la mort si des manœuvres appropriées ne viennent rétablir au plus vite ces deux fonctions vitales.

En réalité suivant que c'est l'une ou l'autre de ces deux fonctions qui a cessé la première, il s'agit :

— D'une asphyxie vraie si c'est la respiration qui s'est arrêtée d'abord;

— D'une syncope si c'est le cœur qui s'est arrêté le premier.

L'aspect du visage est différent dans les deux cas :

— Un asphyxié a le visage violet, aspect dû à la congestion de toute la partie supérieure du corps (face, cerveau);

— Un syncopé a le visage pâle, aspect dû à l'anémie des mêmes régions, car le sang se trouve rassemblé dans le cœur et les organes abdominaux.

Comme on désigne dans le langage courant sous le nom d'asphyxie, aussi bien les véritables asphyxies que les syncopes, on pourra trouver deux types d'asphyxiés :

Asphyxié bleu;

Asphyxié pâle.

Ceci a son importance :

— Pour le pronostic : car il est plus facile de ranimer un asphyxié pâle qu'un asphyxié bleu;

— Pour le traitement :

— un asphyxié bleu doit être mis dans une position où la tête est plus haute que le reste du corps afin de la décongestionner;

— un asphyxié pâle doit au contraire avoir la tête basse pour y ramener le sang.

Les causes des asphyxies sont les suivantes :

1. Submersion;
2. Pendaison;
3. Strangulation;
4. Suffocation;
5. Électrocution;
6. Aspiration d'air vicié : oxyde de carbone (gaz de ville, émanations des véhicules à gazogène), gaz de combat, etc.

II. *But du traitement.*

Le traitement a pour but de rétablir artificiellement les deux fonctions vitales de circulation et de respiration. La circulation est due à l'action du cœur qui en se contractant régulièrement, chasse constamment le sang dans les vaisseaux et l'anime ainsi d'un mouvement continu à travers le corps.

La respiration est due aux mouvements alternés de rétraction et d'expansion de la cage thoracique, mouvements qui provoquent alternativement l'expulsion de l'air contenu dans les poumons, puis l'aspiration d'air frais puisé à l'extérieur, c'est-à-dire l'expiration et l'inspiration.

Le cœur et les poumons se trouvant tous deux dans la cage thoracique, c'est surtout en agissant sur elle qu'on pourra avoir une influence sur eux. L'action sur le cœur est très limitée car il est situé profondément dans la poitrine. Cependant une forte compression du thorax provoque son écrasement, chasse le sang qu'il contient amorçant ainsi la circulation, et excite le cœur lui-même ce qui peut déclencher le rétablissement de ses contractions spontanées. Les poumons au contraire, qui remplissent entièrement la cage thoracique, sont directement accessibles par son intermédiaire et il est facile de provoquer artificiellement la respiration en agissant sur le thorax. C'est ce qu'on appelle la respiration artificielle. Elle a donc pour action principale le rétablissement de la respiration, pour action secondaire celui de la circulation.

III. *Respiration artificielle.*

A. Pour effectuer correctement la respiration artificielle, il est indispensable de connaître le *mécanisme normal* de la respiration.

La respiration a pour but :

— D'apporter aux poumons de l'air frais, c'est-à-dire riche en oxygène;

— De chasser des poumons l'air vicié qu'ils contiennent (air chargé d'acide carbonique).

C'est pourquoi elle comprend deux temps :

— L'inspiration qui fait pénétrer de l'air dans les poumons;

— L'expiration qui le chasse des poumons.

Ces deux mouvements successifs ne sont possibles que grâce à des modifications de volume des poumons. Les poumons sont des sacs élastiques communiquant directement avec l'extérieur par la trachée, et placés dans la cage thoracique. Tout mouvement de la cage thoracique se traduira par un mouvement analogue des poumons :

— Une augmentation de volume de la cage thoracique entraîne celle des poumons, provoquant ainsi une aspiration d'air;

— Une diminution de son volume entraîne celle des poumons provoquant une expulsion d'air.

Ces modifications de volume de la cage thoracique sont provoquées par un déplacement des côtés qui en forment la paroi latérale, et du diaphragme qui la ferme à sa partie inférieure.

L'inspiration est provoquée par une augmentation de volume de la cage thoracique qui est due :

— A l'écartement et à l'élévation des côtes;

— A l'abaissement du diaphragme.

L'expiration est provoquée par une diminution de volume de la cage thoracique qui est due :

— A l'abaissement des côtes;

— Au relèvement du diaphragme.

(Voir fig. n° 1.)

B. La *respiration artificielle* a pour but de provoquer artificiellement l'inspiration et l'expiration.

Comment cela est-il possible ?

1. Peut-on provoquer l'inspiration, c'est-à-dire peut-on écarter les côtes et abaisser le diaphragme ?

Ceci est à peu près impossible. De toute façon, la quantité d'air qui pénètre ainsi dans les poumons (par l'élévation des bras en particulier) est très faible. Il est donc inutile d'essayer d'agir sur l'inspiration.

2. Peut-on provoquer l'expiration, c'est-à-dire peut-on abaisser les côtes et relever le diaphragme ?

Ceci est possible et constitue la base de la respiration artificielle :

— Pour abaisser les côtes, il suffit de comprimer la partie la plus mobile du thorax, c'est-à-dire sa partie inférieure;

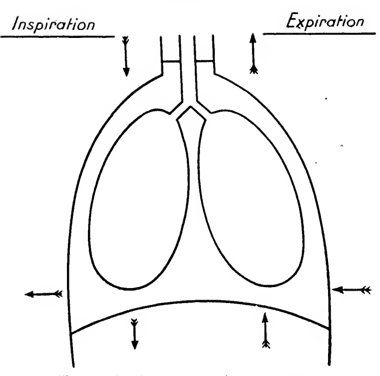


Fig. 1. — Les phénomènes mécaniques de la respiration.

Inspiration : aspiration d'air dans les poumons provoquée par l'augmentation de volume du thorax qui est due à { l'écartement des côtes. / l'élévation du diaphragme.

Expiration : refoulement d'air hors des poumons provoquée par une diminution de volume du thorax qui est due à { l'abaissement des côtes. / l'élévation du diaphragme

La respiration artificielle :

— ne peut pas écarter les côtes ni abaisser le diaphragme.

— peut abaisser les côtes (compression du thorax) et élever le diaphragme (compression de l'abdomen).

Elle agit donc uniquement sur l'expiration, l'inspiration se faisant passivement.

— Pour relever le diaphragme, il suffit de comprimer l'abdomen.

Cette pression sera transmise au diaphragme par l'intermédiaire de la masse abdominale et le forcera à remonter.

Cette double compression, thoracique et abdominale, ayant provoqué l'expiration, il suffit de la relâcher pour que la cage thoracique, grâce à son élasticité, reprenne une position moyenne entraînant ainsi une aspiration

d'air, c'est-à-dire l'inspiration. Le sauveteur n'agit donc que sur l'expiration, l'inspiration se faisant spontanément dès qu'il supprime la compression. L'expiration est active, l'inspiration est passive.

C. *Réalisation pratique de la respiration artificielle.* — Elle peut se faire avec les mains ou avec un appareil.

1° Respiration artificielle manuelle.

La seule méthode qui réalise pleinement les conditions précédentes est celle de Schœffer. C'est la seule à connaître et à utiliser.

1. *Conditions générales.*

a. Où déposer l'asphyxié ?

Dans un endroit aéré et chaud :

— Aéré : parce qu'il faut faire pénétrer dans ses poumons un air aussi pur que possible. Chasser impitoyablement tous les curieux qui forment cercle, y compris la famille et s'installer dans un local vaste ou à l'extérieur;

— Chaud : parce que l'asphyxié se refroidit très vite. L'idéal est de rester dehors lorsque la température extérieure est suffisante.

b. Essayer de trouver parmi les curieux trois ou quatre hommes d'une force physique suffisante et connaissant si possible la respiration artificielle afin de pouvoir établir un roulement qui permettra de la prolonger aussi longtemps que cela sera nécessaire, ce qui est pratiquement impossible si on est seul.

c. Combien de temps faut-il poursuivre la respiration artificielle ?

On ne doit s'arrêter que dans deux cas :

— Soit le retour à la vie : dans ce cas poursuivre la respiration artificielle pendant un quart d'heure encore;

— Soit l'apparition des signes de la mort : refroidissement important et rigidité des membres.

Toute manifestation de vie oblige les sauveteurs à poursuivre leur action Aussi doit-on rechercher de temps en temps le pouls qui témoigne du fonctionnement du cœur et la respiration spontanée (cesser la respiration artificielle un court instant et placer devant le nez de l'asphyxié une glace ou un petit morceau de coton très léger; si la victime respire, la glace se ternit et le coton est déplacé par l'air qui entre et sort des narines). Le délai de six heures paraît de toute façon un maximum.

d. Précautions à prendre vis-à-vis de la victime :

— S'assurer que rien ne gêne la pénétration de l'air dans les poumons :

— déshabillage complet si c'est possible, surtout lorsque les vêtements

sont mouillés. Dans tous les cas, dégager entièrement le thorax : col, cravate, veste, chemise, etc.;

— ouvrir la bouche et la maintenir ouverte par un bouchon ou un morceau de bois;

— la nettoyer avec les doigts ou un mouchoir si elle est encombrée de mucosités ou d'écume (cas des noyés);

— nettoyer de même les narines;

— La réchauffer : la frictionner vigoureusement avec un gant de crin ou la flageller avec une serviette, mettre des bouillottes chaudes le long du corps, la recouvrir de couvertures chaudes au-dessous de la ceinture. Ne jamais essayer de faire boire un liquide quelconque (alcool, etc.) à un individu inerte.

2. *Position de la victime.*

Allongée sur le ventre, les bras relevés, la tête reposant sur les mains et légèrement tournée d'un côté, un drap roulé placé sous le ventre (ou tout autre objet du même ordre : veste pliée, etc.) afin de réaliser la compression abdominale.

Condition accessoire :

— S'il s'agit d'un asphyxié blanc; mettre la tête plus basse que le corps;

— S'il s'agit d'un asphyxié bleu : mettre la tête plus haute que le corps.

3. *Position du sauveteur.*

a. Au repos.

A califourchon sur la victime, assis sur la partie supérieure des cuisses.

Les mains largement ouvertes sont placées de chaque côté sur la partie inférieure du thorax, entre la pointe de l'omoplate et la dernière côte, l'index étant à la hauteur de la pointe de l'omoplate, et la paume reposant bien à plat à 8 ou 10 centimètres de la colonne vertébrale (fig. 2), les deux poignets se faisant vis-à-vis.

b. Pour comprimer le thorax.

Un grand principe : ne pas agir avec les muscles des bras car cet effort ne pourrait être soutenu que très peu de temps.

On a à sa disposition une force considératble qui est le *poids du corps.* C'est lui qu'on doit utiliser pour comprimer le thorax. Pour transmettre ce poids au thorax sans effort musculaire, il faut le faire par l'intermédiaire d'un segment rigide :

— Soit le bras tendu : transmission directe de l'épaule au poignet;

— Soit l'avant-bras, les coudes reposant sous le ventre.

La force exercée sera d'autant plus grande que le poids du corps reposera plus complètement sur les bras, résultat qui ne pourra être obtenu qu'en



Fig. 2. — Position des mains sur le thorax : l'index au niveau de la pointe de l'omoplate, les deux poignets se faisant vis-à-vis à 10 centimètres l'un de l'autre.

le portant en avant autant que cela est possible. Le corps ne doit être soutenu que par quatre points d'appui :

— Deux en avant : les mains qui compriment le thorax;

— Deux en arrière : les pieds qui reposent sur le sol et maintiennent l'équilibre.

Les genoux doivent donc être soulevés de terre.

Le poids du corps se répartira entre ces quatre points d'appui suivant la position du sauveteur (fig. n° 3) :

— S'il se penche en arrière ce sont les pieds qui en supporteront la plus grande partie;

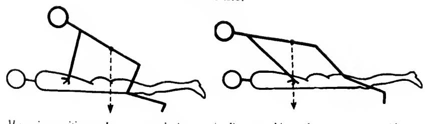
— S'il se penche en avant ce sont les mains et c'est là le but à atteindre.

La compression sera donc obtenue par un mouvement de bascule du corps vers l'avant, son poids étant transmis au thorax soit par les bras tendus (procédé des bras tendus) soit par les avant-bras coincés sous le ventre (procédé des coudes au ventre).

En résumé, la respiration artificielle comprendra deux temps :

— Compression = expiration;

— Décompression = inspiration.



Mauvaise position : Le corps n'est pas assez porté vers l'avant ; son poids repose donc beaucoup plus sur les pieds que sur les mains.

La compression est faible.

Bonne position : Le corps est porté vers l'avant au maximum ; son poids repose donc presque tout entier sur les mains.

La compression est bonne.

Fig. 3. — Le temps de compression dans la méthode de Schaeffer.

La compression sera obtenue par un double mouvement :

— Soulever les genoux de terre pour que le corps ne soit plus soutenu que par 4 points d'appui;

— Se pencher en avant pour porter le poids du corps au maximum sur les mains.

La décompression sera obtenue par le retour à la position de repos, à califourchon sur la victime.

L'ensemble de ces deux temps représente donc un mouvement de bascule qui fait osciller le corps d'arrière en avant et d'avant en arrière (fig. 4, 5, 6, 7 et 8).

Il est indispensable de connaître les deux procédés de compression, à bras tendus et coudes au ventre, si on veut pouvoir continuer longtemps la respiration artificielle. Cela permet de passer de l'un à l'autre et de reposer ainsi les muscles fatigués. Il suffira pour cela de se déplacer légèrement, la position des genoux au repos devant être :

— Pour le procédé des bras tendus : au-dessous des hanches de la victime;

— Pour le procédé des coudes au ventre : au-dessus des hanches (au niveau de la ceinture).

Se souvenir que c'est pendant la décompression que l'air pénètre dans les poumons. Il ne faut donc pas gêner cette pénétration en quoi que ce soit. C'est pourquoi il est bon de soulever légèrement les mains au-dessus du dos de la victime pendant le temps de décompression afin d'être sûr de n'exercer à ce moment aucune pression sur le thorax.

Quelle *cadence* faut-il adopter dans ces mouvements ?

La cadence de la respiration artificielle doit être celle de la respiration normale, c'est-à-dire 15 mouvements respiratoires complets par minute.

Ceci représente un mouvement respiratoire en 4 secondes, soit 2 secondes pour chacun des temps d'inspiration et d'expiration. Il faudra donc :

— Comprimer pendant 2 secondes;

— Décomprimer pendant 2 secondes.

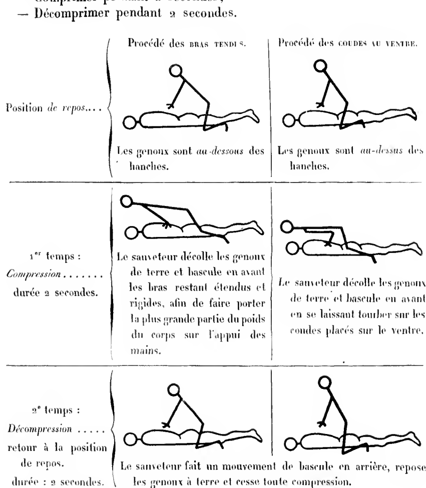


Fig. 4. — Les deux procédés « bras tendus » et « coudes au ventre » permettant d'effectuer la méthode de Schœffer avec le minimum de fatigue.

Pour obtenir et maintenir ce rythme, il y a deux procédés :

— Se baser sur sa propre respiration (savoir qu'elle est accélérée par l'effort produit);

— Compter tranquillement 1, 2, 3, à voix haute. C'est le meilleur procédé, du moins pour l'instruction.

Cette question de cadence est extrêmement importante, car le sauveteur

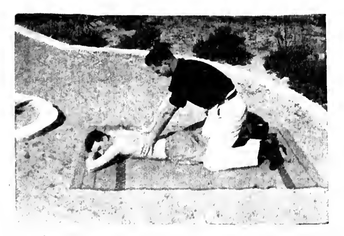


Fig. 5. — Procédé des bras tendus, position de repos et de décompression. Les genoux sont *au-dessous* des hanches.



Fig. 6. — Procédé des bras tendus, temps de compression. Le corps bascule en avant au maximum pour porter la plus grande partie du poids du corps sur les poignets.

a toujours tendance à aller trop vite ce qui donne à son action une efficacité moindre.

De plus les deux temps de compression et de décompression doivent être franchement séparés l'un de l'autre, en particulier la compression ne doit pas se prolonger pendant la période réservée à la décompression, ce que font souvent les sauveteurs peu entraînés.



Fig. 7. — Procédé des coudes au ventre, position de repos et de décompression. Les genoux sont *au-dessus* des hanches, au niveau de la ceinture.



Fig. 8. — Procédé des coudes au ventre, temps de compression Le corps bascule en en avant en se laissant tomber sur les coudes et en décollant les genoux de terre.

2° Respiration artificielle à l'aide d'appareils.

Les deux appareils qu'on trouve le plus fréquemment dans les unités ou formations de la Marine sont :

— L'appareil de Panis;
— L'appareil d'Hederer (pulmo-ventilateur).

Tous deux réalisent la respiration artificielle suivant les principes énoncés plus haut et appliqués dans la méthode Schœffer. Comme dans cette méthode, la victime est mise sur le ventre et l'action principale de l'appareil est de comprimer le thorax, à sa partie inférieure qui est la plus mobile, par une sangle tendue sous l'effet d'un levier qu'on abaisse. Lorsqu'on relève le levier, la sangle se détend; c'est le temps de la décompression. L'appareil d'Hederer agit de plus sur le diaphragme en comprimant l'abdomen.

Ces appareils ont deux avantages importants :

— Leur efficacité est supérieure à celle de la compression manuelle;

— Un seul sauveteur peut prolonger la respiration artificielle très longtemps car l'effort à fournir est faible.

Les conditions générales concernant la respiration artificielle manuelle sont les mêmes pour celle qui se fait avec un appareil. Elles doivent être appliquées scrupuleusement.

Examinons successivement le fonctionnement de chaque appareil.

a. Appareil de Panis.

1° Description.

Il est formé essentiellement :

1. D'un socle sur lequel est couchée la victime et qui porte :

— Un support pour la tête, mobile suivant la longueur du cou;

— Deux supports pour les aisselles. Ils sont mobiles et s'abaissent au moment de la compression afin de permettre un bon écrasement de la cage thoracique.

2. D'un levier double en forme d'U renversé qui par l'intermédiaire de deux barres latérales agit sur une sangle qu'elles sous-tendent.

2° Mise en place de la victime.

La victime est allongée à plat ventre sur l'appareil, les aisselles reposant sur leur support (il est important de vérifier que cette condition est réalisée, car dans le cas contraire, la sangle ne comprimerait pas le thorax au bon endroit), la tête reposant sur l'appui spécial mis à la distance convenable, les bras passant en arrière du levier, les mains reposant sur le sol de chaque côté, vers l'avant et non pas sous le levier car il pourrait les blesser.

La sangle est fixée sur le dos, à l'aide de deux courroies. Elle doit être *appliquée* sur le corps de la victime et *non pas serrée*. La tension est bonne lorsque la main mise à plat passe assez facilement sous elle. Ceci est extrêmement important car :

— Une tension insuffisante ne permet pas de faire une bonne compression;

— Une tension trop forte, en comprimant le thorax d'une façon permanente, l'empêche de se dilater complètement et diminue donc l'amplitude de l'inspiration.

3° Exécution de la respiration artificielle.

En abaissant le levier, on augmente la tension de la sangle qui comprime le thorax contre le socle de l'appareil. En le relevant la compression disparaît et le thorax se dilate.

Il y a donc 2 temps :

— Compression par abaissement du levier. C'est l'expiration;

— Décompression par relèvement du levier. C'est l'inspiration.

On abaissera le levier lentement et d'un mouvement uniforme afin de faire une compression progressive et complète. Ce mouvement devra se faire en comptant 1, 2, 3 et s'étendre sur toute cette période.

Au contraire, on relèvera brusquement le levier afin de faire pénétrer l'air aussi profondément que possible dans les poumons malgré les obstacles qui peuvent encombrer les bronches (mucosités, particules d'eau, etc.). Ce mouvement s'effectuera en comptant 1. On restera ensuite à la position de repos en comptant 2, 3.

Le rythme est donc le même que pour la respiration manuelle : chaque temps dure 2 secondes.

b. Appareil Hederer (pulmo-ventilateur).

1° Description.

Comme le Panis, il est constitué par :

1. Un socle portant un support mobile pour la tête (pouvant être fixé dans la bonne position par des écrous à main) et des supports pour les aisselles qui, eux, sont immobiles;

2. Un levier agissant sur une sangle et provoquant la compression du thorax lorsqu'on l'abaisse.

Il présente, par contre, deux améliorations :

1. Une plaque abdominale qui s'applique contre l'abdomen et, en se relevant, le comprime au moment où le levier s'abaisse, c'est-à-dire en même temps que la sangle comprime le thorax. Par l'intermédiaire de la masse abdominale, elle provoque une ascension du diaphragme, augmentant ainsi la compression des poumons;

2. Deux béquilles :

— L'une, petite, placée du côté de la tête;

— L'autre, plus grande, placée du côté des pieds.

Elles permettent de mettre la tête haute ou basse suivant qu'il s'agit d'un asphyxié bleu ou pâle.

— En présence d'un asphyxié bleu : sortir uniquement la petite béquille afin de relever la tête de la victime;

— En présence d'un asphyxié pâle : sortir les deux béquilles L'appareil est fortement incliné vers l'avant et la tête est basse (si on ne sort que la grande béquille, l'appareil est trop incliné, diminuant ainsi considérable-

ment l'abaissement du levier et par conséquent l'efficacité de la compression).

2° Mise en place de la victime.

Elle est installée sur l'appareil exactement comme sur celui de Panis, avec cette seule différence que les bras passent à l'intérieur du levier au lieu de passer en arrière. Le support des aisselles représente encore le repère qui permet de vérifier si la position est bonne.

3° Exécution de la respiration artificielle.

Elle est identique à celle du Panis.

Gourdon, le 14 avril 1944.

II. BULLETIN CLINIQUE.

CINQ OBSERVATIONS DE PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE MALIGNE DE L'ADULTE JEUNE

PAR MM. H. MONDON, R. FEILLARD, P. TORRENTI.

La primo-infection tuberculeuse tardive était à peu près méconnue il y a une douzaine d'années; on admettait la contamination par le bacille de Koch depuis leur enfance de la presque totalité des adultes vivant dans nos régions, cela a donné lieu depuis à grand nombre de travaux; ceux-ci ont mis en évidence la fréquence considérable de ces contaminations tardives par le bacille et ont montré, qu'à côté de manifestations banales extériorisées simplement par le virage de la cuti-réaction tuberculinique ou par une image radiologique de complexe ganglio-pulmonaire à évolution heureuse, on trouvait, plus souvent semble-t-il que chez l'enfant, des formes graves entraînant la mort à plus ou moins brève échéance. La thèse de Paillas inspirée par Courcoux (1) et une publication de Troisier, Bariety et Brouet (2) constituent une étude approfondie de ces formes malignes.

Nous avons eu l'occasion d'observer, à l'hôpital maritime de Toulon, parmi les cas de primo-infection tardive, très nombreux dans le personnel de la Marine à recrutement en grande majorité campagnard un certain nombre de formes à évolution maligne réalisant les termes définis par Troisier et Bariety:

1° La rapidité de l'évolution pathologique après la contamination bactériologique ou ses premières manifestations;

2° La soudure des épisodes morbides;

3° La gravité du pronostic, la mort survenant en quelques semaines ou quelques mois.

Les plus démonstratifs des cas observés viennent de faire l'objet de la thèse de Torrenti (3), il nous a paru intéressant de les rappeler ici.

Résumons rapidement les aspects cliniques que revêt cette primo-infection maligne, ou pour être plus précis de tuberculose aiguë post-primaire (Ameuille), la période primaire n'étant constituée que par le stade très court d'apparition du complexe ganglio-pulmonaire :

1° Des formes résultant d'une diffusion vraisemblablement hématogène du bacille et réalisant, soit des miliaires aiguës généralisées ou localisées aux poumons, soit des polysérites graves;

2° Des formes à localisation exclusivement pulmonaire qui peuvent être des cavernes de primo-infection par fonte caséeuse du chancre d'inoculation, mais qui sont plus souvent des broncho-pneumonies, ou des pneumonies caséeuses, dans lesquelles l'apport du bacille semble se faire par voie bronchique, soit par le mécanisme de l'embolie bronchique, soit par l'invasion d'une bronche saine ulcérée par un ganglion caséeux;

3° Des formes ganglionnaires graves;

4° Des formes qui sont à la limite de la primo-infection maligne, dans lesquelles la tuberculose «brûle les étapes» et réalise en quelques semaines des lésions de type tertiaire, ayant un siège nettement différent de celui du chancre d'inoculation. Il y a ici une véritable contraction du cycle de Ranke; ces formes sont d'évolution plus longue que les premières et sont justiciables de la thérapeutique.

Il est presque toujours impossible de réunir au complet tous les critères de la primo-infection précisés par Troisier et Bariety :

1° L'absence de lésions tuberculeuses anciennes;

2° La notion récente d'un contact infectant;

3° L'existence d'un état infectieux plus ou moins explicite avec formation d'un complexe ganglio-pulmonaire;

4° Les résultats positifs des tests biologiques notamment le virage de la cuti-réaction tuberculinique.

Ce n'est le plus souvent qu'en discutant l'ensemble des faits cliniques, radiologiques et biologiques qu'on fera le diagnostic d'une primo-infection.

Nous avons laissé de côté plusieurs observations dans lesquelles le diagnostic ne s'imposait pas formellement pour ne retenir que les suivantes plus explicites.

Observation I. — T..., mousse armurier de 19 ans, originaire du Finistère, est hospitalisé le 17 janvier 1941. Quelques jours auparavant il a ressenti un léger point de côté à gauche; l'examen radiographique montre une ombre importante à limites floues au niveau de la region hilaire gauche; l'examen clinique est négatif ainsi que la cuti-reaction. Trois semaines plus tard, alors que l'état général est excellent, un nouvel examen radiographique montre un nettoyage très important de l'ombre signalée auparavant; l'espace vasculo-cardiaque s'est nettoyé; il n'y a aucun signe de lésion suspecte du parenchyme.

Un mois plus tard, le 3 mars, un examen des crachats met en évidence la présence de nombreux B. K. Le soir même, le malade, jusque-là parfaitement apyrétique, fait un

peu de fièvre, 37°8, et ressent de légères douleurs au niveau de la base du poumon gauche où l'on trouve des râles congestifs.

Le 7 mars seulement virage de la cutiréaction qui est fortement positive; la température s'est élevée, atteint 40°; les signes de congestion de la base gauche s'accentuent.

Le 11 mars, le malade légèrement obnubilé se plaint de cephalée occipitale; il n'y a pas de signes meningés nets; une ponction lombaire donne un liquide clair légèrement hypertendu : 12 éléments au millimètre cube; absence de B. K.

Le 13 mars un nouveau radiogramme montre un infiltrat sous-claviculaire gauche non homogène, de faible densité.

Le 14 mars, on voit apparaître du Kernig et de l'hyper-réflectivité tendineuse.

Les jours suivants les signes cliniques s'aggravent rapidement : le malade est très agité; une tachycardie importante, de la polypnée, du météorisme abdominal apparaissent successivement.

Le 20 mars, signes de congestion importante de la base gauche; l'abdomen est ballonné.

Le 24 mars, le jeune T... se plaint de dysphagie; il a une toux sèche, vomit tout ce qu'il absorbe; il transpire abondamment et crache le soir un peu de sang; on note, au niveau de la base droite un souffle tubo-pleural avec submatité et diminution des vibrations : ponction exploratrice sans résultat.

Le 31 mars, tableau d'infection grave avec dyspnée intense, pâleur hagarde du visage avec battements des ailes du nez; la langue est rôtie, l'abdomen est très météorisé.

Le 1er avril apparaît un peu de liquide dans les flancs.

La mort survient le 4 avril. On ne fait pas l'autopsie.

En résumé, très peu de temps après la primo-infection, nous assistons très vraisemblablement à une généralisation miliaire en même temps que se produit une lésion sous-claviculaire, paraissant de type tertiaire; il est intéressant de noter le virage tardif de la cuti-réaction après l'apparition de l'expectoration bacillifère; il faut relever également que le dépistage précoce et la mise au repos sous surveillance de notre malade n'ont pas permis d'éviter l'évolution maligne, la généralisation de l'infection s'étant produite après une première phase de réaction heureuse de l'organisme. Il faut retenir la possibilité de réinfection précoce en milieu hospitalier comme facteur aggravant.

Observation II. — G... (Édouard), apprenti timonier âgé de 20 ans, originaire des Côtes-du-Nord, entre à l'hôpital le 24 octobre 1938, mis en observation pour fièvre typhoïde probable. Le début remonte à quelques jours, par lassitude, céphalées et surtout température élevée : 39-40°. On trouve à l'examen un sujet de constitution moyenne, crachant à peine, ayant la gorge un peu rouge, présentant une rate percutable et des râles de bronchite aux deux bases. Deux bacilloscopies sont négatives après homogénéisation; le sérodiagnostic est négatif à deux reprises. Un radiogramme pris le 27 octobre montre un élargissement de l'ombre médiastinale avec image de condensation au niveau de la région hilaire droite. La cutiréaction est fortement positive. La température baisse lentement; mais moins d'un mois après, le 26 novembre, on note une reprise des céphalées avec ébauche de Kernig et légère raideur de la nuque. Une ponction lombaire ramène un liquide clair, hypertendu : 50 éléments au millimètre cube avec lymphocytose de 65 p. 100; hyperalbuminose à 0,76; le sucre et les chlorures sont un peu diminués.

La température reprend, la céphalée est tenace.

Un nouveau film radiographique pris le 6 décembre montre une image de condensation hilaire bilatérale importante avec ensemencement miliaire des deux plages pulmonaires.

Le 7 décembre une nouvelle ponction lombaire montre 100 éléments au millimètre cube avec hyperalbuminose à 3 grammes; la recherche de B. K. à l'examen direct est négative, mais l'inoculation du liquide au cobaye donne de nombreuses lésions tuberculeuses.

La mort survient le 16 décembre alors que depuis huit jours la cutiréaction est devenue négative.

Ici syndrome typhobacillaire initial avec adénopathie médiastine, suivi en peu de temps d'une généralisation miliaire avec syndrome méningé prédominant.

Observation III. — I..., soldat malgache, âgé de 28 ans, est en traitement à l'hôpital depuis trois mois pour fracture ouverte du maxillaire inférieur; il est soumis de ce fait à un régime débilitant, ne pouvant mastiquer les aliments. Le 3 février 1942, un examen radiographique est pratiqué, déterminé par l'amaigrissement important constaté chez ce sujet; il montre à la fois un élargissement important de l'ombre médiastinale avec image latérotrachéale droite en cheminée et ganglion nettement visible derrière la clavicule, une réaction pleurale de la base gauche et un ensemencement sous-claviculaire gauche de type nodulaire.

On note simplement à l'examen de la submatité de la base gauche avec diminution des vibrations et du murmure vésiculaire; la cuti réaction est fortement positive.

A partir du 10 février la température s'élève et dépasse 38°, le malade est agité.

Le 14 février le malade, qui est en chien de fusil, se plaint de céphalée, de sensations vertigineuses et refuse les aliments; il y a un peu de raideur de la nuque.

Le 15 février, notre Malgache prostré ne répond aux questions que par des grognements. On note un Kernig très net avec raideur de la nuque et réflexes tendineux vifs; la ponction lombaire donne un liquide eau de roche, sortant sous forte pression : il y a 20 éléments au millimètre cube avec 70 p. 100 de lymphocytes et présence de B. K à l'examen direct.

L'état général s'aggrave, le décès est constaté le 20 février.

Autopsie. — Le sommet du poumon gauche est splenisé avec au centre des nodules de type bronchopneumonique; on trouve au niveau du lobe inférieur droit des granulations jaunâtres qui sont des foyers multiples de tuberculose caséeuse massive (examen anatomopathologique par le Médecin en chef Pirot).

L'examen du médiastin montre un ganglion paratrachéal caséeux de la dimension d'une noix, un volumineux ganglion interbronchique droit, de la dimension d'un œuf de poule, caséifié et accompagné de ganglions plus petits, de nombreux ganglions interbronchiques gauches, s'engageant dans le parenchyme. Il y a également dans l'abdomen quelques ganglions mésentériques et des ganglions caséeux au niveau du hile hépatique. On trouve à l'examen du crâne un dépôt purulent le long du bord droit de la protubérance.

En résumé, tuberculose aiguë du type bronchopneumonique avec méningite et forte réaction ganglionnaire comme on le constate fréquemment chez les noirs. Le chancre d'inoculation paraît être situé au niveau du lobe inférieur droit. La primo-infection semble avoir été réalisée en milieu hospitalier; le régime de famine imposé à ce malade par la fracture du maxillaire est peut-être responsable de l'évolution maligne.

Observation IV. — L... (Maurice), âgé de 20 ans, matelot gabier, originaire du Havre. Début le 10 août 1938 par un point de côté gauche qui s'accompagnera dans les jours qui suivent d'une expectoration peu importante. L'examen est négatif, on ne note que quelques gargouillements dans la fosse iliaque droite. Seule la température est inquiétante, elle dépasse 38°, puis atteint et se maintient à 39°. Des examens de crachats sont négatifs; une hémoculture et un séro-diagnostic T.A.B. sont négatifs. Le 10 septembre une cuti-réaction est négative. Le 12 septembre un radiogramme montre une ombre hilaire massive et élargie avec épaississement de la trame.

Le 14 septembre apparaît une voussure au niveau de la partie droite du sternum. La formule sanguine est celle d'une suppuration avec 23.000 globules blancs et une polynucléose à 83 p. 100. Le 19 septembre on pratique une incision qui donne issue à un pus épais dans lequel on ne trouve pas de germes. La cicatrisation traîne et aboutit à une fistulisation; on pensait à un abcès à staphylocoque.

Le 26 janvier, le malade, dont l'état général fléchissait depuis quelque temps, accuse un point de côté au niveau de la base droite; à l'examen, zône de matité remontant jusqu'à l'omoplate, quelques frottements pleuraux; ponction blanche. Le 27 janvier un nouveau film radiographique montre à droite un vaste foyer d'ombre non homogène occupant les zones hilaire, parahilaire ainsi que la base.

Le malade maigrit beaucoup, il est dyspnéique, et s'anémie n'ayant le 27 février que 2.155.000 globules rouges.

Le 1er mars un radiogramme montre une image de péricardite avec réaction pleurale de la base droite. Deux ponctions du péricarde donnent issue à un liquide purulent verdâtre; l'inoculation au cobaye est négative ainsi que la recherche de B. K. L'état général s'aggrave rapidement; deux nouvelles ponctions sont faites. La mort survient le 14 mars.

Autopsie. — Sur la paroi thoracique on trouve deux trajets fistuleux aboutissant à deux poches. Le sternum est nécrosé. Au niveau du médiastin le sac péricardique est distendu par du pus verdâtre, son feuillet pariétal est épaissi et présente à sa face profonde des granulations riziformes; mêmes lésions sur le feuillet viscéral. Sur les faces latérales de la trachée se trouvent des ganglions hypertrophiés en voie de dégénérescence caséeuse. Il y a un épanchement pleural de la grande cavité droite. Au niveau de l'abdomen, ascite, foie adhérent au diaphragme, présentant sur sa convexité une masse caséeuse du volume d'une orange.

En résumé, typhobacillose suivie d'une atteinte osseuse sternale puis de polysérite amenant la mort sept mois après le début de la maladie.

Observation V. — G... (Henri), âgé de 18 ans et demi, apprenti torpilleur, originaire de Haute-Savoie, tombe malade le 17 mars 1936 présentant avec un peu de fièvre des signes de bronchite de la base droite. La température persistant le malade est hospitalisé le 25 mars. Rien à retenir dans les antécédents. On note simplement de la submatité de la base droite avec de la rudesse respiratoire. Un radiogramme pratiqué le 1er avril montre une image de condensation de la région hilaire droite avec adénopathie juxta trachéale. Une bacilloscopie est négative. L'état fébrile persiste; la température oscille irrégulièrement entre 37° 5 et 39° 5; elle tombera progressivement vers le 10 avril.

Le 20 avril le malade se plaint de céphalée; il est constipé. Le 25 avril on note de la raideur de la nuque et du Kernig. Le 26, deux vomissements en fusée, Le 27, une ponction lombaire donne un liquide eau de roche, 290 éléments au millimètre cube, avec lymphocytose exclusive; hyperalbuminose à 1,95 avec diminution du sucre 0,45 et des chlorures 6,40; la recherche de B. K. est négative.

Le 1er mai, les phénomènes méningés s'aggravent : aphasie transitoire, vomissements en fusée. L'inoculation au cobaye de liquide céphalo rachidien prélevé le 2 mai produira des lésions tuberculeuses.

La mort survient le 10 mai 1936.

En résumé, primo-infection marquée par un syndrome fébrile banal avec adénopathie juxta-trachéale droite, chez un sujet ayant vécu jusque-là en Haute-Savoie, n'ayant rien présenté dans ses antécédents et suivie d'une méningite typique.

Nous retiendrons particulièrement les observations I et III, la première comme illustration probable du rôle des réinfections précoces sur l'évolution maligne de la primo-infection, la seconde montrant le rôle primordial joué par le terrain.

Nous conclurons rapidement en insistant sur les mesures indispensables, qui ne sont pas encore mises en pratique sur une échelle assez grande malgré leur efficacité certaine :

1° Dépister systématiquement dans toutes les collectivités les individus n'ayant pas encore fait leur primo-infection; pour ceux-ci, contrôles de l'état allergique pratiqués à intervalles réguliers et à la moindre manifestation pathologique, afin de saisir le plus tôt possible le virage de la cuti-réaction;

2° Dans la mesure du possible, éviter aux sujets ayant une cuti-réaction négative les contaminations massives; ceci s'applique particulièrement aux étudiants en médecine et au personnel infirmier;

3° Surveiller de très près les sujets venant de faire leur primo-infection; avant tout leur éviter les réinfections précoces. Nous rappelons cependant qu'il ne faut pas tomber dans l'excès de recommander le préventorium à tout individu dont la cuti-réaction vient de virer; celui-ci sera réservé aux formes s'accompagnant de manifestations cliniques assez bruyantes; état infectieux, érythème noueux, pleurésie, atteinte marquée de l'état général, ou d'image radiologique de complexe ganglio-pulmonaire. En cas de virage simple de la cuti-réaction il est suffisant de mettre les sujets sous surveillance médicale avec contrôle radiologiques périodiques pendant un à deux ans, de limiter leur activité et de fortifier le terrain; le repos à la campagne pourra toujours être conseillé.

1. Paillas (P.). — Contribution à l'étude des formes évolutives de la primo-infection tuberculeuse tardive (Thèse de Paris, 1941).

2. Troisier (J.), Bariéty (M.), Brouet (G.). — La primo-infection maligne de l'adulte jeune (*Presse médicale*, 3-6 décembre 1941, nos 104-105).

3. Torrenti (P.). — La primo-infection tuberculeuse maligne de l'adulte (Thèse de Montpellier, 1943).

LE PAPIER CELLOPHANE PERFORÉ DANS LE PANSEMENT DES BRÛLURES ET DES PLAIES PLANES EN GÉNÉRAL

PAR LE MÉDECIN DE 1re CLASSE MARTY.

Le problème principal dans le traitement d'une brûlure restera toujours d'éviter qu'elle ne s'infecte. Ce but est atteint par un *pansement aseptique qui n'adhère pas.*

Le pansement «non-adhérent» était réalisé jusqu'ici par la gaze vaselinée. Celle-ci, à notre avis, présente plusieurs inconvénients :

Elle «graisse» la blessure et empêche l'emploi des substances tannantes;

Elle entrave l'exoserose;

Elle constitue un champ de culture favorable à l'infection.

Le Tulle-Gras Lumière, sans être exempt de tous ces défauts, réalisait déjà un progrès.

Voici la méthode que nous préconisons pour sa grande simplicité, sa compatibilité avec tous les traitements, et ses résultats toujours satisfaisants.

Méthode de l'interposition d'une feuille de papier cellophane perforée.

1° Savonner avec douceur, aseptiser, laver la brûlure et les parties voisines au savon de Marseille, puis au Dakin ou au sérum physiologique;

2° Exciser les phlyctènes avec les ciseaux courbes stérilisés;

3° Badigeonner, si nécessaire, la surface de la brûlure et les zones adjacentes à la teinture de merthiolate et saupoudrer de sulfathiasol. (On peut aussi employer le tannage, ou les colorants ou tout autre procédé de désinfection des plaies.)

4° *Recouvrir la plaie de feuilles de papier cellophane perforées, stérilisées.* (Voir plus loin leur préparation.)

5° Recouvrir le tout d'un pansement sec stérile ordinaire.

Tous ces temps doivent être pratiqués avec la plus grande asepsie.

Toutes les brûlures et plaies planes ainsi traitées par nous depuis plusieurs mois ont toujours évolué vers une guérison rapide.

Les trous pratiqués dans le papier cellophane laissent passer la sérosité de la plaie, sérosité absorbée par le pansement susjacent.

Le pansement est renouvelé aussi rarement que possible. Selon l'aspect de la brûlure, le papier cellophane est laissé en place ou renouvelé quand on change la compresse. Sa transparence permet, sans y toucher de juger de l'état de la plaie sous-jacente.

Le point le plus remarquable de la méthode est la facilité avec laquelle le pansement et le papier cellophane se décollent. Les douleurs atroces, que provoquait autrefois le pansement des brûlés, sont de ce fait supprimées.

Le renouvellement du pansement ne provoque ni hémorragie, ni arrachement d'îlots épithéliaux néoformés, ce qui retardait auparavant la guérison et empêchait l'obtention de cicatrices régulières.

Le pronostic éloigné des brûlures se trouve ainsi amélioré.

Préparation du papier cellophane perforé et stérilisé.

Nous utilisons le papier cellophane entourant les paquets de cigarettes.

Ces feuilles, déployées, constituent des bandelettes d'environ 20 cm. × 8 cm., surface optima pour la pratique courante.

Ces feuilles sont perforées à l'aide d'encoches, pratiquées en série aux ciseaux sur la feuille pliée plusieurs fois sur elle-même dans le sens de sa largeur.

Elles sont désinfectées en les laissant tremper dans un bocal contenant une solution d'oxycyanure de mercure à 1 0 p. 1.000, qui les conserve stérilisées, indéfiniment prêtes à l'usage, et leur donne une souplesse les rendant plus malléables pour recouvrir les surfaces courbes.

Conclusions. — Avantages de la méthode.

1. Le pansement des brûlures avec interposition de papier cellophane perforé et stérilisé constitue une méthode très simple, peu coûteuse, applicable dans toute infirmerie.

2. Son emploi est compatible avec la pratique du tannage ou du traitement de la brûlure par tout autre procédé : association merthiolate-tanin, sulfamides, colorants, etc.

3. Le côté le plus caractéristique de la méthode est qu'elle réalise parfaitement le pansement aseptique non adhérent.

Elle permet de renouveler rapidement le pansement d'un brûlé par le décollement aisé des compresses, sans aucune douleur, sans hémorragie, sans arrachement.

4. Etant perforé, le papier cellophane permet facilement l'exoserose et l'issue du pus, si la brûlure vient à s'infecter.

5. Etant transparent, il permet de juger de l'état de la plaie sous-jacente et de ne pas toucher à la plaie elle-même si elle évolue normalement.

6. Nous employons également ce procédé dans le pansement des plaies planes, même suppurées. Nous obtenons ainsi des cicatrisations plus rapides et plus régulières, dues au fait, croyons-nous, que le renouvellement du pansement absolument indolore, n'est pas traumatisant. Disons toutefois que pour les plaies à suppuration franche, il convient d'employer un papier cellophane à perforations larges, pour permettre une issue convenable du pus.

III. TRAVAUX ÉDITÉS.

Action de la pénicilline sur le bacille pesteux par le médecin principal E. Magrou, chef du laboratoire de bactériologie et du service d'hygiène de la marine en Tunisie, et par le médecin de 1re classe Brisou, adjoint au laboratoire de bactériologie de l'hôpital maritime de Sidi-Abdallah (*Société de Médecine militaire française*, 11 janvier 1945).

A l'occasion de l'épidémie de peste survenue dans la région de Ferryville (Tunisie), nous avons pu expérimenter l'action de la Pénicilline sur le Bacille pesteux *in vitro* et *in vivo* sur le cobaye. Les excellents résultats cliniques obtenus avec les Sulfamides ne nous permettaient pas en effet l'expérimentation d'emblée de la Pénicilline sur l'homme. Bien nous en prit.

In vitro. — Nous avons essayé l'action bactériostatique et bactéricide du produit sur des souches virulentes isolées de ces humains. Nous utilisions le sel de sodium de la Pénicilline, livré par la Maison Merck américaine; nous en préparions des solutions fraîches en sérum physiologique au moment de l'emploi.

En milieu liquide, la Pénicilline a une action bactériostatique manifeste aux doses de 3.000, 20.000 et 1.000 unités de produit pour 10 centimètres cubes de bouillon de culture. Le bacile pesteux ne pousse pas en sa présence aussi bien à 37° qu'à la température ordinaire.

Par contre, le médicament à ces mêmes doses ne montre aucune action bactéricide. Nous avons soumis à son action des cultures de 24 heures de germes virulents, entraînés; après un constat de 24 heures nous avons repiqué les cultures sur bouillons et sur gélose, ces secondes cultures ont été positives.

Donc *in vitro,* la Pénicilline dissoute en sérum physiologique possède une action bactériostatique nette, mais aucun pouvoir bacétricide sur des cultures de bacilles pesteux virulents.

In vivo. — Nos expériences ont été faites sur le cobaye avec le sel de calcium de la Pénicilline de la Maison américaine Pfizer toujours en solution fraîche dans le sérum physiologique.

1re Expérience (cobaye de 375 gr.).

Inoculation sous-cutanée de 1/4 de centimètre cube d'une culture de 24 heures en bouillon. (Souche virulente tuant le cobaye en 36 h.) Immédiatement après l'injection infectante, administration intra-musculaire de 400 unités de Pénicilline, 4 heures après, injection d'une dose égale; puis deux fois 600 unités à 5 heures d'intervalle.

Mort du cobaye en 36 heures. L'animal avait reçu 2.000 unités de Pénicilline, soit une dose de 5.000 unités par kilogramme de poids. Malgré cette forte dose et l'institution immédiate du traitement l'animal est mort de son infection. Nous constations en effet de nombreux bacilles de Yersin dans les frottis d'organes, en particulier dans la rate.

2ᵉ Expérience.

Utilisation de la souche Girard et Robic E. V. 33, avirulente.

Nous avons constitué un lot de 5 cobayes adultes d'un poids moyen de 300 à 400 grammes dont nous avons fait trois groupes.

Groupe A : Deux cobayes inoculés respectivement avec 1 et 2 centimètres cubes de suspension de bacilles E. V. 33 en eau physiologique, fraîchement préparée.

Groupe B : Deux cobayes ayant reçu la même suspension, puis traités par la Pénicilline.

Groupe C : Un seul animal traité par des injections de Pénicilline. Le traitement a duré cinq jours pour les cobayes du groupe B et celui du Groupe C. Les doses de Pénicilline injectées par voie intra-musculaire ont été de 1.800 unités par jour, soit 4.000 unités par kilogramme, ce qui représente pour le cobaye une forte dose.

Le cobaye C est mort le premier. A l'autopsie nous ne constatons pas d'irritation au point d'inoculation du médicament. Pas d'adénopathies. A l'ouverture : congestion viscérale marquée; gros reins rouges parsemés de taches ecchymotiques; congestion des surrénales; pas de tuméfaction des ganglions mésentériques; foie et poumons congestifs.

L'examen microscopique des organes montrait :

Un œdème pulmonaire très accentué, de la dégénérescence graisseuse du foie avec des zones hémorragiques étendues. Tuméfaction et mobilisation des cellules de Kuppfer. Au niveau des surrénales, une congestion intense de la réticulée et de la fasciculée. Les tuniques intestinales étaient sensiblement normales y compris le plexus d'Auerbach. Nous constations par contre une congestion légère de la muqueuse gastrique;

Rate normale; pancréas : dislocation des cellules constituant les îlots de Langerhans;

- Reins : lésions profondes de néphrite hémorragique, intéressant toutes les parties de l'organe.

En résumé, la Pénicilline, comme l'ont signalé certains auteurs américains (Hamre et collaborateurs), est toxique pour le cobaye au delà de 1.000 unités par kilogramme et par jour. Elle entraîne la mort de l'animal chez qui elle détermine une hépato-néphrite.

Un des cobayes du lot B mourut peu de temps après le cobaye C que nous venions d'autopsier. Dès le décès de l'animal nous avons pratiqué une hémoculture en partant du sang du cœur. Cette épreuve nous a permis de retrouver rapidement le bacille pesteux E. V. 33.

Les 2 cobayes du lot A ont survécu.

Cette expérience montre donc qu'à la dose toxique pour le cobaye, la Pénicilline est sans aucune action sur le bacille pesteux souche avirulente, et qu'elle n'entrave pas sa pullulation dans l'organisme.

En résumé :

1° *In vitro* la Pénicilline présente une action bactériostatique nette mais faible sur le bacille pesteux, elle n'a aucune action bactéricide;

2° *In vivo* son action bactéricide est nulle aussi bien sur les souches avirulentes que sur les souches virulentes.

Le traitement de la peste bubonique par la sulfadiazine par E. Magrou (*Société de Pathologie exotique*, 13 juin 1945). [Résumé.]

Magrou a traité à l'hôpital maritime de Sidi-Abdallah à Ferryville (Tunisie), 37 cas de peste bubonique :

10 décès soit 27 p. 100 dont 6 arrivés morts ou mourants à l'hôpital.

Sérum seul : 2 cas traités = 2 décès (sérum purifié de l'Institut Lister de Londres). 30 centim. cubes dans un cas, 50 centim. cubes dans l'autre.

Il n'a pas utilisé le sérum de l'Institut Pasteur de Paris car ce dernier utilisé à titre de prophylaxie, lui avait donné des réactions sériques très violentes.

Un cas guéri sans aucun traitement (vacciné vaccin E. V.).

Sulfadiazine : (comprimés à 0,50) — 28 malades traités : sur ces 28, 15 ont reçu sulfadiazine + sérum anglais. Considérant le sérum comme inefficace, Magrou étudie globalement ces 28 malades.

Une complication : pneumonie pesteuse secondaire qui a guéri;

2 décès soit 7,14 p. 100.

Les doses du début très fortes ont été réduites (le 1er avait pris 285 gr.).

Quelques schémas :

Enfant de 9 ans . 8 grammes en 17 jours.

Adultes ...... { 124 grammes en 17 jours.
129 grammes en 16 jours.
150 grammes en 15 jours (23 × 2, 15 × 3, 9 × 2, 6 × 5, 3 × 3).

La sulfadiazine a été très bien supportée (une seule réaction avec fièvre et éruption); pas d'action prononcée sur la formule sanguine à part 4 cas de tendance à la lympocytose, ou on n'a pas interrompu le traitement.

Il est indispensable de donner la sulfadiazine avec beaucoup de liquide et d'y ajouter au moins 20 grammes de bicarbonate de soude prodié pour alcaliniser les urines, autrement il y a cristallurie (d'où hématuries possibles).

À propos d'une épizootie de peste dans un élevage de cobayes par E. Magrou et J. Brisou (*Société de Pathologie exotique*, 13 juin 1945).

Diagnostic du kyste hydatique par extrait de taenia par J. Brisou (*Société de Pathologie exotique*, 13 juin 1945).

À propos de la présence d'agglutinines anti-Eberth para A ou para B dans le sérum de sujets. vaccinés au T. A. B., atteints de typhus murin nautique par F. Le Chuiton et C. Berge (*Société de Pathologie exotique*, 13 juin 1945). [Résumé.]

Dans la séance de la Société de pathologie exotique du 14 mars 1945, P. Giroud a attiré l'attention sur un article de Neujean paru dans le *Recueil de travaux de Sciences médicale*, n° 2, janvier 1944, intitulé *Enquête sur une épidémie de typhus exanthématique*. Dans cet article très documenté concernant vraisemblablement du typhus murin, Neujean signale en particulier qu'il a constaté fréquemment l'association d'agglutinines pour le T.A.B. et pour le Proteus OX 19.

Ayant eux-mêmes constaté le même fait il y a dix ans dans le typhus murin nautique chez des sujets vaccinés, les auteurs versent au débat 14 observations prises au hasard où l'on voit chez des sujets atteints de typhus murin nautique certain des agglutinations au T. ou A. ou au B. pouvant être très élevées (1/40.000e par exemple). L. Brumpt a signalé en 1943 des cas comparables en Algérie chez des sujets atteints de typhus historique en milieu peu vacciné au T. A. B.

Les auteurs interprétent ces agglutinations, qui sont fréquentes, comme dues à la réactivation par une pyrexie des agglutinines dues à la vaccination, fait signalé déjà depuis longtemps par de nombreux auteurs, pour d'autres affections fébriles.

La même explication peut être donnée à leur avis pour les malades non vaccinés et anciens typhoïdiques.

TABLE DES MATIÈRES.

IMPRIMERIE NATIONALE. — J. P. 535032.

JUILLET-DÉCEMBRE 1945 Nos 3 et 4

ARCHIVES
DE
MÉDECINE ET PHARMACIE
NAVALES

RECUEIL

PUBLIÉ PAR ORDRE DU MINISTRE DE LA MARINE

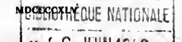
TOME CENT TRENTE-CINQUIÈME



PARIS

IMPRIMERIE NATIONALE

MDCCCCXLV



I. TRAVAUX ORIGINAUX.

L'ÉVOLUTION DES IDÉES DANS LA SCIENCE DE L'IMMUNITÉ, INFLUENCES ET ACQUISITIONS DE LA PHYSICO-CHIMIE MODERNE

PAR M. BOURGAIN, MÉDECIN DE 1[re] CLASSE.

Lorsque, vers 1898, la science de l'immunité prit son essor, son champ d'action parut d'abord devoir se limiter à l'étude de la résistance organique aux microbes ou à leurs produits solubles; depuis, un chemin considérable a été parcouru. Actuellement, nous pouvons considérer l'immunité, comprise dans le sens le plus large, «comme une réaction vis-à-vis de causes perturbatrices de toute espèce, comme une résistance aux influences délétères ou qui le seraient si l'organisme ne se défendait pas» (J. Bordet). Ainsi la notion d'immunité touche à tous les problèmes fondamentaux de la biologie, s'identifie à toutes les questions ayant trait à la vie. Le problème général de la protection des êtres vivants, quels que soient les points de vue envisagés, est fatalement lié à la question de l'immunité.

Aspects, vues philosophiques.

L'organisme vivant dispose de moyens nombreux pour assurer sa défense. Qu'ils soient essentiels (innés ou acquis), constitutionnels ou fonctionnels temporaires, ce qui nous frappe surtout, c'est la variété de ces phénomènes, le nombre illimité des moyens qui permettent à l'animal de se protéger contre le milieu extérieur, d'imperméabiliser en quelque sorte son «vase clos» tout en gardant son équilibre; et nous sommes d'autant plus frappés que, ne pouvant nous limiter au cas particulier de la défense contre l'infection, il nous apparaît que ce sont les mêmes processus qui interviennent, l'agresseur étant ou non un être animé.

L'énumération de tels moyens serait vraiment trop longue, évoquons-en certains, à radical phylaxie dans le langage médical : prophylaxie, anaphylaxie, biophylaxie, exophylaxie, topophylaxie, skeptophylaxie, épyphylaxie, ecphylaxie, exo-hémophylaxie, diaphylaxie, antianaphylaxie, etc., et nous

sommes loin d'être complets. La même pensée, plus abstraite, est d'ailleurs exprimée par d'autres termes allergie, accoutumance, état réfractaire, désensibilisation, prémunition, guérison, etc. Il apparaît, cependant, que malgré cette richesse apparente dans les processus de défense, l'organisme en cours de protection demeure l'esclave de ses tendances héréditaires et ne peut improviser des moyens de protection véritablement neufs. N'utiliserait-il donc que des aptitudes préexistantes, aptitudes qu'il pourrait tout au plus, exalter, perfectionner et affiner ? Nous touchons là à la métaphysique et à la physiologie de l'Immunité.

A côté du cas particulier de la protection «passive» (confiée d'après Unna à la couche cornée) liée à la morphologie même du corps vivant, nous voyons à mesure que nous nous élevons dans l'échelle animale, les moyens physiques de cette défense diminuer d'importance, tandis qu'une défense «active» intervient; il ne s'agit plus seulement d'une enveloppe imperméable à l'évaporation, au froid, au chaud, d'une cuirasse contre le traumatisme, mais d'une défense infiniment plus subtile : celle qui a pour but de lutter contre l'infection, contre la pénétration dans le milieu intérieur de tout élément figuré, et de lutter tout spécialement contre l'étranger antigénique, ce qui n'empêche que la protection passive morphologique joue encore dans ce cas un rôle d'obstacle mécanique à la pénétration de tels agents. On sait, en effet, que nous possédons un «manteau acide», fonction du pH de l'épiderme, qui, outre son enduit gras, jouit de certaines propriétés fermentaires, entre autres lipasiques, permettant une action directe sur certains de nos agresseurs. D'une façon générale et plus particulièrement chez les bactériologistes, il n'est question, quand on parle d'immunité, que de cette lutte contre l'infection, des multiples mécanismes biologiques capables d'être mis en jeu à cet effet, des modalités des phénomènes de défense telles que : états réfractaires — essentiel ou inné — réfractaire acquis d'ordre congénital, héréditaire ou acquis après une première atteinte, état antitoxique, état de prémunition, état d'adaptation par paliers successifs sans immunité véritable, état de récidive sans modifications notables, etc. L'immunité devient ainsi l'histoire d'un conflit, de ses phases successives, quelle qu'en doive être l'issue. La science de l'immunité devient celle de la virulence et de la réceptivité, et comme le dit Bordet, «aussi longtemps qu'il vit, l'organisme se défend avec une efficacité surprenante contre l'invasion des germes... la virulence du microbe c'est son immunité vis-à-vis de l'organisme, comme l'immunité de ce dernier, c'est sa virulence vis-à-vis du microbe». Les deux notions de défense et d'attaque se rejoignent donc. «Manger pour être mangé, disait Kipling, c'est la grande loi de la jungle; c'est certainement la grande loi de la biologie» (A. Tzanck-R. André, 1936).

Nous ne prétendons pas exposer ici, en détail, toutes les diversités du problème de l'Immunité et les nombreuses incidences sous lesquelles il peut être étudié. Il a suscité de multiples hypothèses; citons parmi les plus générales et celles qui se sont montrées fécondes : l'imperméabilité cellulaire d'Overton et sa satellite, celle de la phylaxie de Billard qui groupe des processus infiniment généraux de protection ou de défense, comprenant aussi bien l'action protectrice du chloroforme contre les états de choc que les effets des eaux minérales et nous mène à la « métathèse » de Maurice Perrin et d'Alain Guénot, domaine de l'antagonisme, de la neutralisation, du pouvoir anagotoxique, etc. A côté des théories humorales de l'Immunité, il existe des théories cellulaires entre autres, celle de l'immunité locale ou immunité sans anticorps de Besredka qui défend la notion que toute cellule possède son immunité particulière. Nous ne pouvons les envisager toutes, nous n'en sommes pas d'ailleurs rendus à la dernière.

L'un des plus grands services que peut rendre chaque branche de la science, réside dans l'invitation qu'elle donne tout en servant d'introductrice à la quitter pour sa voisine: l'hypothèse de l'existence d'aptitudes immunitaires préexistantes fait appel à la physiologie pour scruter leur rôle originel et définir leur signification première dans les conditions de vie normale, alors que la virulence oblige à considérer plus attentivement la biochimie microbienne et les manifestations si instructives de sa variabilité. Les données fondamentales de la vie nous sont inaccessibles et si l'hypothèse nous permet, parfois, de les imaginer par la pensée, il n'en reste pas moins le verdict des faits scientifiques. En toute sincérité, avouons que, malgré les innombrables travaux pratiqués, le problème demeure aussi obscur pour nous que pour nos devanciers; le progrès n'a fait que poser des questions nouvelles et malgré des acquisitions d'une très haute importance pratique, nous restons au carrefour de la vérité.

L'immunité, si l'on prend de ce mot le sens le plus large, alors qu'il peut être conçu précisément dans deux sens différents, semble s'identifier complètement avec l'idée de phénomènes de défense, manifestations qui, dans leurs conséquences, peuvent ne pas être obligatoirement favorables à l'organisme vivant. Biologiquement, on est conduit à admettre pour l'être vivant une intervention active dans sa propre protection, d'où résultera soit l'état réfractaire, s'il y a de la part de l'organisme acceptation par assimilation de l'apport étranger, soit l'intolérance, s'il y a refus, c'est-à-dire une assimilation précédée de révolte. Nous touchons, dans ce cas, au domaine spécial de l'hypersensibilité, de l'intolérance dans ses formes congénitales (idiosyncrasie) et acquises (allergie), cette dernière pouvant être d'ordre tissulaire ou vasculo humorale (anaphylaxie). L'immunité, ainsi conçue, désigne donc à la fois l'absence de réaction et l'inflammation;

dès lors, l'immunité, l'anaphylaxie et l'allergie pourront être considérées comme des phénomènes du même ordre; limité au simple sens d'état réfractaire, le terme d'immunité ne peut que s'opposer à celui de réaction, se séparant ainsi de l'intolérance. En face d'une telle théorie hippocratique, va se dresser une conception selon laquelle tous les phénomènes biologiques se déroulent dans un déterminisme absolu, selon les seules lois physico-chimiques, où l'idée de lutte n'existe plus et où l'on ne peut plus invoquer la défense. Ces deux théories nous ramènent ainsi à la question posée par Claude Bernard : «les phénomènes vitaux s'identifient-ils complètement avec les phénomènes physico-chimiques de la matière, ou sont-ils d'un ordre spécial, en ce sens, qu'ils se manifestent dans un sens qui leur appartient en propre». Quelle que soit la conception doctrinale adoptée, il est probable que la solution du problème n'appartiendra pas à des chercheurs isolés dans un domaine privilégié; pas plus à ceux qui, avec Claude Bernard, ne veulent voir dans l'Immunité que des phénomènes spécifiquement vitaux, dont nous ne pouvons étudier que les effets (immunité, inflammation, réaction, guérison, etc.) se confinant ainsi dans la notion antique de la *natura medicatrix*; pas plus qu'à ceux qui, avec d'Hérelle, n'y voient que des phénomènes uniquement physico-chimiques et disent «ces réactions ne visent pas exclusivement à la conservation de la vie, c'est la vie qui résulte de ces réactions».

Conceptions et inconnues.

Quelle que soit l'hypothèse, il n'en reste pas moins l'acquis, c'est-à-dire les faits; c'est sur ce terrain que nous insisterons car les acquisitions sont vraiment d'importance, tout particulièrement dans le domaine de la biochimie.

L'attention des chercheurs, de nos jours, s'est surtout portée sur le terrain sérologique et le problème de l'immunité semble s'identifier avec les travaux sur les antigènes et les anticorps, bien que ces substances ou ces propriétés des sérums ne constituent, dans nombre de cas que des «témoins de l'immunité», selon l'expression de Calmette et de Besredka. Qu'importe l'argumentation en faveur ou contre les théories cellulaires ou humorales de l'immunité ? Ce qui est certain, c'est que le problème du mécanisme de la formation des anticorps dans l'organisme n'est pas encore élucidé. Depuis longtemps, déjà, la tendance est d'établir un rapport entre l'efficacité de la protection et la durée du séjour de l'antigène dans l'organisme, raison pour laquelle les méthodes actuelles d'immunisation visent à empêcher une élimination rapide des antigènes injectés; cependant, nous ne connaissons à peu près rien sur le lieu de production des anticorps. D'après P. Sédaillan, il est actuellement permis d'entrevoir une élaboration

d'antitoxine hors du sang circulant et hors du lieu d'injection de l'antigène. Il existe tout au plus quelques raisons (mais dont aucune n'est décisive) pour attribuer aux cellules du système réticulo-endothélial la formation des anticorps. On ignore selon quel mécanisme s'élaborent ces globulines spéciales, avec leur structure stéréo-chimique rigoureusement déterminée dans chaque cas par la constitution particulière de l'antigène provocateur. Les études faites dans le règne végétal et sur les animaux inférieurs semblent démontrer que la propriété de produire des substances réagissant avec les antigènes convenables, substances plus ou moins spécifiques, est un apanage très répandu, sinon général de la cellule vivante. Noël Bernard a pu mettre en évidence dans le suc des tubercules d'orchidées une réaction fungicide spécifique pour les champignons endophytes de ces plantes. L'existence d'une immunité acquise, vis à vis des cryptogames, a été confirmée pour un nombre assez élevé de plantes supérieures, mais il n'est pas certain qu'il s'agisse, dans ces cas, d'immunité humorale à proprement parler; en effet, c'est toujours dans le suc cellulaire qu'ont été observées de telles propriétés «anti» acquises et liées à un antigène nécessairement d'ordre végétal. Nous voyons également chez les protozoaires apparaître l'ébauche d'une réaction «anti». L'agglutination du colibacille au contact d'amibes cultivées en symbiose avec cette bactérie a été observée, pour la première fois, par Mouton en 1922, réaction présentant une certaine spécificité. Il y a là, d'après E. Wollman, un premier exemple de cette *immunité de contact* dont un certain nombre de cas a été décrit chez les invertébrés (Paillot-Métalnikoff, J. Cantacuzène) et sur l'intérêt de laquelle, J. Cantacuzène a insisté à juste titre. Cette «immunité de contact» semble constituer un terme de passage entre les manifestations de l'immunité cellulaire et celles de l'immunité humorale, proprement dite. L'action des anticorps semble d'ailleurs revêtir, chez les invertébrés, un caractère plus simple et plus imparfait que chez les mammifères; ici, également, la nature de l'antigène utilisé paraît prépondérante.

Si dans les divers règnes, l'antigène semble jouer un rôle capital, nous ignorons encore à peu près tout de ce qui se passe entre le moment où l'antigène est injecté et celui où l'anticorps apparaît. L'immuno-chimie a parfois effleuré ce point. Horowitz et Kraus, Breinl, en utilisant des antigènes arsénicaux ou d'iodo-globuline se fixant dans le tissu réticulo-endothélial, ont pu déceler, dans différents organes, ces antigènes inaltérés, puis assister à leur décomposition; mais l'observation se limite là.

Les problèmes posés par les rapports antigènes — anticorps ont été surtout, jusqu'ici, abordés par des procédés biologiques. G. Ramon a défendu la thèse de la dépendance de l'anticorps et de l'antigène; idée développée par Vincent qui a fourni des remarquables données sur les effets

des irritations locales et des facteurs non spécifiques dans la production des antitoxines et surtout sur la place exacte que doit occuper la participation locale dans l'immunité vraie (qui pour l'auteur serait d'origine sanguine). Ehrlich, dans sa théorie, dite des «chaînes latérales», avait posé en principe que l'anticorps était constitué par des éléments protoplasmiques des récepteurs, qui, produits en excès, sous l'influence de l'antigène spécifique, puis détachés de la cellule sensible à cet antigène, étaient déversés ensuite dans les humeurs; d'autres auteurs, comme corollaire de cette théorie, ont émis l'hypothèse d'une production locale d'anticorps. G. Ramon combat une telle conception, de même qu'à propos de l'immunité antitoxique naturellement acquise, il s'oppose à la théorie de maturation (Reifungstheorie) ou théorie de l'immunité physiologique, à base constitutionnelle et héréditaire; d'après lui, il ne saurait y avoir apparition, production, récupération d'antitoxine, sans que l'antigène entre en jeu. Il n'admet pas l'iso-anticorps d'Hirszfeld formé par une différenciation autonome suivant les voies marquées par l'hérédité; sa théorie antigénique s'oppose à celles des anticorps «spontanés» ou «préformés» ainsi qu'aux chaînes latérales d'Ehrlich. Il y a, toujours pour l'auteur, un contact antigénique, même occulte.

Quelle que soit la théorie adoptée, maturation ou dépendance antigénique de l'anticorps, il n'en reste pas moins la notion de l'existence d'anticorps normaux et d'anticorps actifs ou passivement transmis. L'alexine les hémolysines, les agglutinines et les hémo-agglutines normales sont différentes des anticorps actifs. Il ne faut pas comprendre, parmi les anticorps normaux, ceux qui, comme les antitoxines dites spontanées (donc, pour Ramon, acquises par une immunisation occulte de contact), sont présents chez des sujets non vaccinés ou n'ayant jamais présenté les signes de l'affection. Ces anticorps normaux ont, sans doute, un métabolisme spécial et une répartition particulière, à n'en vouloir pour argument que les expériences de Nattan-Larrier, Ramon et Lépine qui montrent leur arrêt dans le placenta au contraire des antitoxines acquises qui le traversent. Nous retiendrons, également, le fait que l'on peut libérer l'anticorps fixé sur l'antigène; la précision acquise dans le titrage des deux constituants a permis des expériences indiscutables, tout particulièrement sur les complexes toxine-antitoxine. Les anticorps antimicrobiens sont plus délicats et moins facilement titrables que les antitoxines; ils paraissent plus solidement fixés sur leurs récepteurs mais cependant leur éluage a été obtenu. Rappelons la découverte du phénomène de la floculation, entre toxine et sérum anti, par Ramon en 1922, qui est à la base des rapides et importants progrès obtenus dans le dosage *in vitro* de l'antigène et de l'anticorps.

Les théories modernes physico-chimiques et l'immunité.
Les protéines.

Les médecins ont fait et font encore beaucoup pour l'éclaircissement du problème de l'Immunité: malgré tout, et comme l'a prophétisé depuis bien longtemps Duclaux, le rôle des chimistes et des physiciens s'impose de plus en plus; il n'est plus l'humble accessoire de la physiologie. Les problèmes relatifs aux qualités physico-chimiques des cellules et des humeurs, les réactions colloïdales, les phénomènes dépendant des ferments, sans oublier la nature des antigènes et des anticorps, sont d'actualité. De nombreux résultats physico-chimiques sont déjà acquis, mais il n'est pas toujours facile de les coordonner pour pouvoir en dégager des lois simples et générales. La connaissance du fait vital oblige la soumission, sans relâche, de l'hypothèse nécessaire au contrôle des faits d'observation et d'expérimentation. Les phénomènes physico-chimiques accessibles à nos investigations doivent s'en tenir aux faits, et rien qu'aux faits; leur connaissance, chaque jour plus approfondie, est une voie qui doit nous mener sûrement au progrès; on ne bâtit pas sur du sable.

Les importantes acquisitions, dans la connaissance de la constitution physico-chimique des antigènes et des anticorps, véritables pas de géant dans le domaine biologique, sont, avant tout, liées à celles réalisées dans la structure et la synthèse des protéines.

Il n'est plus permis, aujourd'hui, de concevoir une structure uniquement polypeptidique des protéines, surtout des protéines globulaires. Elles possèdent, en effet, une structure, dite secondaire, attestée par la dénaturation protéinique. Le fait posé, il nous faut revenir aux hypothèses nombreuses, mais fécondes: citons celle de Wrinch, dite des cyclols et celle de Pedersen qui donne aux protéines globulaires deux structures, l'une, primaire (qui ne serait autre que la chaîne polypeptidique d'Emil Fischer, simple, fermée ou condensée en cyclol), l'autre, secondaire, imaginée sous la forme d'un ciment glucidique, phosphatidique ou nucléique unissant les unités formées par la structure primaire; insistons sur celles de Devichian et de Bergmann sans oublier J. R. Marrach qui, en 1938, assimile les définitions de la «structure» et de la «spécificité» immunologiques aux idées des «caractères stéréochimiques» et des «fonctions chimiques» des molécules. Les phénomènes immunologiques sont présentés comme une partie du vaste domaine des phénomènes intra et intermoléculaires.

Retenons, dans la théorie de Marrach, la notion de polarité hydrophobe et hydrophile moléculaire et qu'une molécule complexe peut absorber une autre molécule, hétérologue d'après sa structure, mais analogue d'après la répartition de ses groupements polaires.

L'hypothèse de Dervichian, pour sa part, rend bien compte des faits expérimentaux concernant la plasticité des protéines; leur molécule ne serait pas, à vraiment parler, «globulaire» mais formerait des disques aplatis. Elle attribue à la molécule deux grandes faces planes sur lesquelles les groupes polaires sont disposés, suivant un arrangement à symétrie hexagonale. Il s'ensuit que tout motif se répète trois fois sur chaque face, la répétition se faisant par rotation de 120°. L'existence de cette structure superficielle cristalline dont le motif et l'ordre d'arrangement varient suivant les proportions des différents groupes fonctionnels permet d'entrevoir, plus aisément, certaines propriétés biologiques capitales, comme l'action diastasique et la formation d'anticorps, par exemple. Toute mobilisation d'amino-acide s'accompagne d'un remaniement complet et de la constitution d'une molécule nouvelle; la plasticité peut ainsi se concevoir bien moins, comme une variabilité dans la constitution des molécules, que comme le passage aisé d'un mode de groupement des acides aminés à un autre.

Pour Bergmann, la molécule protéique contient un certain nombre de fréquences, de périodicités différentes et superposées permettant de concevoir un schéma structural relativement simple pour une aussi grosse molécule. Les organismes vivants d'après l'auteur ne réalisent pas la synthèse du nombre considérable de protéines qu'impliquerait la théorie peptidique dans sa conception originelle, mais semblent synthétiser seulement celles qui obéissent à des règles numériques simples et répondent au schéma des «fréquences superposées». Cette théorie attribue une puissance considérable à l'enzyme qui, d'après M. Polonovski, serait un véritable «monstre biologique» dès que son activité est dégagée du cycle vivant qui l'enchasse. Il y a nécessité d'enzymes doués du pouvoir de synthétiser des protéines données, par une suite prédéterminée de réactions spécifiques. La spécificité d'un enzyme donné prédétermine le modèle moléculaire de la protéine qu'il doit synthétiser. Le modèle hautement organisé d'une molécule protéique est le résultat d'une suite de réactions consistant en de nombreuses étapes isolées, mais interdépendantes: l'enzyme synthétisant doit agir sur un substrat différent à chaque étape : «par son action dans une étape, il a utilisé le produit de la réaction de l'étape précédente et a synthétisé le substrat de l'étape suivante». (Le Boulanger). La théorie de Bergmann permet donc une conception physico-chimique de la prédétermination dans le phénomène vital. Quelle que soit la structure que l'on puisse imaginer, pour les molécules protéiques, il est admis unanimement qu'elles sont formées d'une partie paraffinique et d'une partie ionisée.

Toutes les protéines ne sont pas antigéniques, propriété différente de la toxicité. Nous rappelons qu'en ce qui concerne le pouvoir toxique d'une molécule, il est montré, que d'une façon générale, l'accumulation des fonc-

tions amines, dans cette molécule augmente considérablement la propriété toxique et, qu'inversement, le blocage des radicaux NH^2, soit directement, soit indirectement, par cyclisation par exemple, diminue un tel pouvoir. Propriété antigénique et toxicité sont souvent liées, mais sans rapport obligatoirement proportionnel; l'atténuation ou la perte du pouvoir toxique avec conservation de la fonction antigène est un fait acquis, découverte de Ramon, d'une haute importance générale et vaccinale.

La physico-chimie de l'antigène.

Les travaux de Landsteiner et de ses élèves ont démontré pour la spécificité de l'antigène, l'importance de groupements «déterminants» dont le caractère immunologique dépend à son tour principalement de l'acide aminé terminal. La présence des noyaux aromatiques a une influence sur le pouvoir antigénique des protéines: celles constituées uniquement d'acides aminés, non aromatiques, telles les protamines ne possèdent pas cette propriété; il en est de même si elles en sont trop pauvres, tel le cas de la gélatine. Les recherches d'Obermayer et Pick, de Landsteiner, de Wormall et d'Avery et Goebel ont montré que l'introduction d'un groupement nouveau sur les noyaux aromatiques ou autres noyaux cycliques des protéides peut faire apparaître une spécificité nouvelle. Cette spécificité se montre caractéristique des groupements halogénés ou nitrés ou des haptènes couplés par diazotation à la tyrosine (ou tout autre composé cyclique) de la molécule protéidique. La modification des groupements aminés libres des protéides, par des acylations, des alkylations ou par l'introduction de phényluréthane peut engendrer des spécificités nouvelles. La gélatine, par exemple, dépourvue naturellement de pouvoir antigénique, traitée chimiquement, a pu être dotée d'un tel caractère. Adant, en 1930, par fixation sur la gélatine d'un noyau benzénique, en l'occurrence celui de l'aniline, a pu lui conférer une telle propriété. Le sérum obtenu, par inoculation au lapin de cet azo-protide-aniline-gélatine, artificiellement créé précipite son antigène et, chose curieuse, également la gélatine. L'auteur constate ainsi qu'une substance peut posséder la propriété de réagir avec un anticorps alors qu'elle-même est inapte à en créer. Pick avait déjà fait d'ailleurs des constatations analogues pour des substances de nature, probablement non protéinique et notamment pour une substance extraite des cultures jeunes de bacilles typhiques. Dans le monde microbien, de nombreux chercheurs ont noté ce phénomène; citons Zinsser, Parker et tout particulièrement, Heidelberger et Avery pour un polysaccharide extrait des cultures de pneumocoques. L'haptène était découvert, substance capable de se comporter comme un antigène *in vitro*, mais incapable de créer par elle-même des anticorps dans un organisme. Il fut montré, par la suite, que c'était l'hap-

tène qui souvent imprimait son caractère spécifique à l'antigène. La théorie classique d'Heidelberger et d'Avery, selon laquelle, les polysaccharides libres seraient de simples haptènes, spécifiques mais non antigéniques, alors que dans les bactéries, les mêmes polysaccharides figureraient en combinaisons labiles et antigéniques, actuellement ne saurait être maintenue dans toute sa rigueur. Absolument non antigéniques, par exemple, chez le lapin, les polysaccharides spécifiques des pneumocoques se montrent donc d'un certain pouvoir antigénique, chez d'autres espèces, comme la souris et l'homme, et leur activité se trouve nettement renforcée lorsqu'on les injecte adsorbés sur des particules inertes; d'autres faits expérimentaux récents seront exposés, plus loin, en faveur d'un tel point de vue.

La gélatine a pu être rendue antigénique, par des divers auteurs, tels que Medveczky et Uhrovits, Hopkins et Wormall, Hooker et Boyd, mais quel que soit le procédé utilisé, ils n'ont toujours constaté que la création d'antigène de type hapténique, spécifique du groupement fixé sur la substance non antigénique. Il en fut de même pour les protamines. M. Gutman, par l'action d'une substance à noyau aromatique, a rendu antigénique la clupéine, protamine se trouvant sous forme de sel de l'acide nucléique dans le sperme mûr du hareng, et qui s'obtient actuellement à l'état pur par la méthode de Kossel; c'est la protéine la mieux connue dans sa composition chimique; sa structure est celle d'une chaîne continue d'acides monoaminés liés entre eux par une liaison peptidique, se terminant d'une part, par un groupement carboxyle, d'autre part, par un groupement NH^2.

Il est donc possible de créer des antigènes artificiels, dits chimicospécifiques et, comme le pense J. R. Marrach, de tels résultats permettent de supposer, par analogie, que dans les antigènes naturels, constitués par les protéines, la spécificité est modelée par le caractère et la répartition des acides aminés terminaux dans les chaînes des polypeptides ou bien par l'association de différents acides aminés terminaux, caractérisés par une certaine répartition dans l'espace de forces polaires formant une «aire active». La structure intime des molécules protéidiques prend ainsi une importance, toute particulière, en immunologie. L'arrangement stéréochimique, l'ordre dans lequel les groupements cycliques se répètent dans la molécule sembleraient avoir plus d'influence sur la spécificité du protéide que n'en a leur simple présence, et comme le dit E. Eckert, il est probable que les propriétés immunologiques des protéines sont déterminées par l'arrangement des acides aminés à la surface des molécules.

Hooker et Boyd, M. Heidelberger ont établi qu'un antigène unique cristallisé peut donner lieu à la formation de plus d'un anticorps; certains de ceux-ci seraient, d'après les auteurs, produits probablement en réponse à des stimulations chez l'animal, par des groupements chimiques différents

dans la molécule de l'antigène : chaque protéine naturelle semble donc devoir sa spécificité sérologique à une structure chimique qui lui est particulière. La «mosaïque d'antigènes» du microbe n'était, peut-on dire, qu'une conception simpliste, quand on pense que chaque particule antigénique peut donner naissance à plusieurs anticorps différents. Ce fait explique peut-être cette notion de para-immunité ou immunité non spécifique constatée à la suite de certaines infections immunisantes, entre autres, celles à ultra virus. L'organisme répond non seulement par l'élaboration d'anticorps sériques homologues, mais également parfois par production d'anticorps hétérologues, explication donnée à de nombreux cas de résistance non spécifique qui, pour beaucoup d'auteurs, doivent être retirés et rangés hors du cadre déjà assez vaste de l'immunité.

Il fut classique, pendant un certain temps, d'admettre que, seules, les protéines étaient douées de pouvoir antigénique; actuellement, toujours sous la poussée physico-chimique, cette assertion est de plus en plus discutée et certaines substances telles que les glucides, les lipoïdes, ou certains complexes glucido lipidiques, etc, réclament, non seulement le titre d'haptènes, mais encore celui d'antigène vrai. Actuellement, tout conduit à estomper les frontières entre les haptènes et les antigènes et à abandonner quelque peu la notion classique d'une structure chimique particulière conditionnant le pouvoir antigénique, en faveur de la notion nouvelle d'une fonction antigénique capable de s'exercer lorsque certaines conditions se trouvent réalisées, telles que l'espèce animale choisie, la voie d'injection, le mode de présentation de la matière glucidique (simple solution ou adsorption sur un support inerte). Un fait de gros intérêt vient d'être apporté, en 1942, par Pauling et Campbell qui prouvent qu'un polysaccharide libre peut agir comme antigène vrai. Ils ont, paraît-il, obtenu la production d'anticorps *in vitro* et sans le concours d'aucune cellule, en soumettant de la γ globuline normale à des actions dénaturantes ménagées, s'exerçant en présence d'un polysaccharide de pneumocoque. Il y a lieu d'imaginer que la γ globuline perd sa structure secondaire normale pour en acquérir une nouvelle résultant d'un certain moulage de la chaîne polypeptidique sur la molécule polysaccharidique. Boivin, pour sa part, a montré récemment qu'avec le polysaccharide de *Salmonella typhi murium*, on ne saurait parler d'haptène au sens strict du mot.

Nous en arrivons à un stade intéressant de la dissection physico-chimique de la matière vivante.

Dissection physico-chimique de l'antigène microbien.

Quand on aborde le plan microbien, on ne se heurte pas seulement à l'extrême complexité antigènique somatique, mais encore l'antigène

pourra être spécifique ou non spécifique avec des phases. Les travaux de Kauffmann en sont le témoignage. D'après les conceptions actuelles, les actions perturbatrices exercées par les bactéries pathogènes, sur l'organisme animal seraient essentiellement de nature chimique, encore devons-nous tenir compte de l'état vivant, mort, et de lyse des germes. Le métabolisme aéro- ou anaérobique microbien souille de déchets le milieu organique, transforme ou détruit certains constituants des humeurs et des tissus. L'autolyse bactérienne peut libérer au sein de l'hôte des substances douées d'une haute activité biologique, que ces substances soient des constituants bactériens ou qu'elles proviennent de transformations subies par de tels constituants, sous l'action d'enzymes microbiens. Il en résulte — soit des corps colloïdaux aux molécules immenses, tels que des enzymes pouvant provoquer des transformations chimiques insolites, dont l'ampleur peut être considérable, des toxines variables quant à leur nature chimique et à leur mode d'action, des substances spécifiques de constitution variée capables de déclencher des réactions allergiques ou de créer des anticorps, s'il s'agit d'antigènes et non d'haptènes, des substances chimiotactiques phagocytaires, favorisant ou entravant l'appel leucocytaire — soit encore des corps colloïdaux, aux petites molécules aisément diffusibles, tels que l'histamine, la tyramine, les ptomaïnes, les nucléotides puriques, l'acide phtioïque, lequel par exemple, libéré des matières lipoïdiques du B. K. et injecté à l'animal déclenche des réactions cellulaires rappelant les tubercules provoqués par le germe lui-même, etc. Tout ceci n'est cependant qu'une simple ébauche des actions perturbatrices, il en existe beaucoup d'autres, dont beaucoup d'inconnues. Il n'est que trop facile d'imaginer la complexité du problème. La bacille tuberculeux, par exemple, rien qu'en nous limitant à la structure du germe, est d'une complexité chimique étonnante; son enveloppe lipidique a été fractionnée par Anderson, en de nombreuses substances dont certaines sont chimiquement unies à des glucides spécifiques. Un phosphatide spécial qui serait immunologiquement actif a été isolé par ce même auteur. Le bacille de Koch délipidé contient au moins quatre antigènes, dont deux sont des haptènes glucidiques chimiquement et immunologiquement distincts. Il possède, en outre, des fractions protéidiques analogues à celles trouvées dans le streptocoque mais différentes par leur spécificité. Macheboeuf et ses collaborateurs ont isolé également un haptène lipidique qui fixe le complément. On distingue donc des antigènes passifs haptèniques d'ordre lipoïdique polysaccharidique, protéidique et des antigènes vrais, en général sous forme de complexes protido-lipidiques auxquels se rattachent les substances, dites tuberculogènes, qui appartiendraient cependant au groupe des lipoïdes. Les fractions protéidiques des baciles tuberculeux humains et bovins sont sérologi-

quement différentes des fractions correspondantes de l'espèce aviaire et du bacille de la fléole bien que l'on puisse observer des réactions croisées partielles. Seibert a démontré l'existence de différences entre les protéides des tuberculines de souches différentes. Il est possible de s'étendre encore plus longuement sur la constitution antigénique des bacilles de Koch ne serait-ce qu'en discutant le pouvoir antigénique ou non de la tuberculine.

Les travaux physico-chimiques ayant trait aux antigènes microbiens sont multiples; ceux entre autres d'Avery et de ses collaborateurs ont montré que le pneumocoque mucoïde intact contient un antigène glucidique capsulaire spécifique du type, mais tellement instable, qu'il n'a pu vraiment être isolé à l'état d'antigène complet. Ce glucide est surtout haptènique. Le soma du pneumocoque d'autre part, quel que soit le type, contient toujours une substance C également d'ordre glucidique et un nucléoprotéide identique dans tous les types; mais c'est l'haptène capsulaire qui détermine la spécificité individuelle. La substance C ne peut pas être considérée comme un antigène dominant, du fait que dans certains sérums préparés, on note surtout la propriété antiprotéide. Avery a également envisagé l'existence dans les formes non capsulées du pneumocoque d'un autre antigène qui serait spécifique du type; mais quel que soit ce dernier, il n'en existe pas moins un substrat nucléoprotéidique commun. La dissection physico-chimique du streptocoque fournit également des résultats intéressants. Lancefield a soutenu que l'haptène spécifique du type était de nature protéidique; il semble de plus que dans la phase mucoïde, la substance capsulaire de ce germe ne présente pas d'activité sérologique et pourrait être comparée au glucide présent, normalement dans l'humeur vitrée et dans la gelée de Warthon. Lœwenthal, tout récemment, a montré qu'il existe des anticorps pour le glucide somatique commun à toutes les souches du groupe A, mais non à ceux des streptocoques des groupes pathogènes animaux. N'oublions pas cependant qu'il existe chez ces germes de nombreuses substances nucléo-protéidiques, parmi lesquelles, fait démontré, une au moins est sérologiquement différente des autres. En face de l'haptène, se présente donc cette notion de «l'antigène labile» de Mudd et de ses collaborateurs, antigène qui semblerait être d'ordre nucléo-protéidique bien que pour certains auteurs, les nucléo-protides ne seraient pas antigéniques. Wells, en particulier, conclut que si certains chercheurs, comme Lake, ont trouvé qu'elles possédaient le pouvoir de provoquer l'élaboration de précipitines et de sensibilisatrices non spécifiques des nucléoprotéines et des nucléines, le fait qu'elles réagissent avec des albumines et des globulines isolées prouve seulement que les résultats obtenus sont liés aux impuretés des préparations, étant donné que les constituants obte-

nus à l'état pur ne sont pas antigéniques. Il nous faut reconnaître que les techniques actuelles utilisées pour l'extraction d'un antigène spécifique de type sont encore insuffisantes. Glucides, lipides, complexes divers microbiens, de ce fait, ne sont pas définitivement valides comme antigènes vrais. M. Heidelberger n'a-t-il pas montré que, d'une manière générale, les fractions nucléo-protidiques du streptocoque contiennent plus de glucides qu'il n'en faudrait pour leur teneur en acide nucléique ? Un simple mélange de glucide avec des protéides ne rend pas les premiers antigéniques pour le lapin, ce qui permet de présumer que les nucléo-protides des pneumocoques forment avec le glucide somatique ou substance C une combinaison chimique spécialisée. Cette substance C, pour sa part, n'a pas encore été isolée dans un état de pureté indiscutable.

La même critique peut être faite au complexe glucido lipidique bactérien de Boivin et ses collaborateurs, complexe à fonction toxique et antigénique qu'ils assimilent à l'antigène somatique complet, à l'endotoxine microbienne. Ce complexe ne peut être libéré d'une certaine fraction azotée, ce qui autorise à penser que la fonction antigène est peut être liée à cette inconnue.

Nous pourrions actuellement multiplier les exemples de dissection physico chimiques microbiennes, chaque jour augmente la somme déjà importante des acquisitions; mais il nous faut reconnaître que l'outil n'est pas encore assez fin pour obliger la mosaïque antigénique microbienne à livrer en entier son secret. Comme le dit Bordet « en somme, la spécificité des antigènes que la spécificité des anticorps dénonce, n'est que l'expression des ressources chimiques inépuisables mises par la nature à la disposition de la vie et que celle-ci utilise de si admirable façon ».

Dissection physico-chimique des virus.

Le monde des ultra-virus est, pour sa part, de plus en plus assujetti à la physico-chimie; n'est-on pas arrivé, avec Stanley, pour le virus de la mosaïque du tabac et d'autres viroses végétales, à la notion de la protéine cristallisable infectante ?

Les faits expérimentaux concordent pour conférer aux unités spécifiquement actives ou corpuscules élémentaires des ultra-virus des maladies du règne animal, les caractères de macromolécules géantes analogues à ceux des molécules complexes des protéines cristallisables bien que plus volumineuses, donc probablement plus lourdes, et constituées de sous-molécules de nucléoprotéines associées à des lipides. Tous ces corpuscules apparaissent non pas sphériques, comme on l'a souvent pensé, mais dissymétriques, approximativement elliptiques ou rectangulaires (virus quadri-

formigen de H. Ruska) à contours généralement nets. Il n'est pas noté de structure interne marquée. Le pouvoir antigénique semble être réservé au composant protéinique alors que certains constituants lipidiques (cholestérol, lécithine, cérébrosides, graisse neutre) paraissent intimement liés à la virulence. De telles macromolécules géantes, virulentes et antigénique paraissent en somme constituées par des briques de protéine cimentées par de l'acide nucléique, type thymus, et une substance lipidique; ou encore peuvent être comparées à un gel nucléo-protéinique soudé par des forces physiques. Ce gel serait enveloppé d'une atmosphère ionique, atmosphère sélectivement perméable à certains principes chimiques dispersés dans le milieu extérieur. Toute « brisure » de ces fragiles constructions provoquée par des agents chimiques ou physiques, entraîne la perte partielle ou totale de l'activité spécifique. On conçoit, actuellement, si l'on admet qu'il y a structure, que celle-ci n'est pas à identifier avec celle des organites primitifs, mais à rapprocher de la structure moléculaire des protéines les plus complexes. L'ultravirus apparaît comme un « fabricant » de nucléoprotéines spécifiques dont il déclanche la synthèse aux dépens des nucléoprotéines cellulaires normales en utilisant certains représentants de la longue chaîne qui relie les éléments plus simples aux grosses molécules, donc conformément à la théorie de Bergmann. L'ultra virus intervient dans le métabolisme cellulaire pour en dévier le rythme normal, et comme dit Stanley « on peut considérer l'infection comme l'introduction de quelques molécules d'un virus protéine dans l'hôte réceptif ». Ces quelques molécules paraissent avoir la faculté de diriger le métabolisme de l'hôte, de façon que celui-ci fabrique non des protéines normales, mais une grande quantité de virus-protéine... on peut donc regarder la maladie, comme une rupture du métabolisme normal avec production de virus protéine ». La notion d'antigène est ici largement dépassée; l'élément étranger s'incorpore à la vie cellulaire, il y prend une part tellement active qu'il en assujettit le métabolisme; quant au mécanisme qui préside à cette déviation du métabolisme normal, nul actuellement ne peut le définir convenablement, car nous ignorons presque tout de la synthèse des divers composants cellulaires. Il est très important de noter que C. Levaditi a mis en évidence l'existence de corpuscules normaux, similaires d'aspect aux corpuscules pathogènes appartenant à des virus biologiquement bien distincts. L'unité de taille et de forme semble trahir une même origine, un mécanisme formateur commun et appuie les conceptions récemment exposées par C. Levaditi sur la genèse des ultra virus « produits par orientation de l'anabolisme cellulaire vers de nouvelles formations dont ils fournissent le modèle ». Nous concevons qu'il apparaît indispensable qu'entre l'edifice chimique de la macromolécule virus et celui des macromolécules protéiniques cellulaires,

il y ait une certaine capacité d'ajustement; s'il en était autrement, on devrait renoncer à comprendre la spécificité de la virulence envisagée sur le plan «espèce animale» ou «système tissulaire». Cette spécificité est comparable à celle des réactions antigènes et anticorps. Nos connaissances concernant les corrélations structurales physico-chimiques entre des molécules protéiniques liées par des affinités électives se sont nettement enrichies, conformément à la théorie de Dervichian que nous avons exposée plus haut. Cet auteur et Grabar, en 1942, viennent de montrer que «l'arrangement des divers éléments (acides aminés) dans chacune des surfaces des molécules d'antigènes et d'anticorps exige une comptabilité des «motifs» existant dans les zones de contact. Nous sommes, disent-ils, amenés à une définition géométrique et cristalline de la spécificité»; si, déjà P. Ehrlich, il y a plus de quarante ans, avait invoqué le rôle des «chaînes latérales» dans le choc immunogène et l'élaboration des anticorps, il faut reconnaître que pour la première fois, des déductions chimiques et cristallographiques éclairent d'un jour nouveau les raisons d'être des interréactions spécifiques sur le plan de l'activité pathogène des ultra virus et des phénomènes immunitaires.

La physico-chimie de l'anticorps.

Nous rappelons que la faculté d'élaborer des anticorps n'est pas la propriété spécifique des microbes, elle se révèle de la façon la plus évidente lorsqu'il s'agit d'antigènes non microbiens, non virulents, incapables de se reproduire dans l'organisme et dont la toxicité est nulle ou négligeable, mais à vrai dire, ce domaine demeure encore plus mystérieux que celui de la phagocytose. Le problème de la constitution des anticorps a, pour sa part, également, été fortement débattu. Le point primordial était de savoir s'il était ou non un protéide. Nous prendrons pour réponse celle de M. Macheboeuf et de Mlle M. Faure : «Toutes les réactions chimiques que l'on sait devoir agir sur des fonctions chimiques définies des protéides modifient les anticorps dans les conditions où elles modifient les protéides du serum... lorsque la réaction inverse est possible, on a pu régénérer l'activité anticorps disparue, il a suffi pour cela de se placer dans les conditions qui, pour un protéide quelconque, font revenir ce protéide à son premier état. Tout se passe donc ici comme si les anticorps étaient de nature protéidique.» Le fractionnement des protéides du sérum montre de plus que tout se passe comme si un anticorps était une globuline particulière différant très peu de certaines globulines normales. Bien que les méthodes physico-chimiques, ultra filtration fractionnée, diffusion, hypercentrifugation, électrophorèse apportent leur appui en faveur de la nature globulinique des anticorps, néanmoins les multiples affinités des protéides

rendent leur purification rigoureuse à peu près impossible actuellement. L'on peut craindre en effet qu'une impureté entraînée, passant inaperçue par suite de sa très faible masse, soit l'agent causal de l'activité biologique étudiée, mécanisme analogue au rôle considérable joué dans le cas des enzymes par des substances non protéidiques associées plus ou moins intimement à des protéides. On peut supposer que dans les préparations actives d'anticorps, les globulines ne soient que des protéides inactifs, liés solidement par une réactivité spéciale à un satellite non protéidique seul actif. Il ne s'agit pas, certainement, d'une molécule satellite, facilement séparable, comme c'est le cas pour de nombreux coenzymes. L'anticorps d'autre part, n'est pas plus un hétéroprotéide dont le satellite serait le groupement prosthétique, qu'un cénapse, c'est-à-dire un simple agrégat de deux molécules de dimensions disproportionnées et dont la plus petite passerait inaperçue. Les travaux de Danielli et Marrach en 1938 sur l'étalement des anticorps en lames minces ont montré que leur activité n'était pas la propriété d'un seul groupement prosthétique hydrophile; ce n'est pas le fait d'être en couche mince orientée qui suffit à faire disparaître l'activité anticorps, mais bien la modification de forme que subit la molécule globulaire par étalement; si les groupements prosthétiques existaient dans la molécule, il est vraisemblable qu'ils ne seraient pas libérés de leurs combinaisons chimiques par ce simple modelage. En somme, actuellement, tout semble montrer que les anticorps sont simplement des globulines construites sur un plan spécial, les matériaux de construction demeurant toujours les mêmes, c'est-à-dire les amino-acides habituels.

Permettons-nous maintenant de commenter cette phrase de Bordet : « Une étude chimique approfondie a prouvé que des antigènes presque identiques ne différant que sur de subtils détails de structure moléculaire en rapport, par exemple, avec la stéréo-isomérie, peuvent néanmoins être distingués les uns des autres par les anticorps correspondants tant l'appropriation de ces réactifs est parfaite. »

Le premier point à débattre est le suivant :

Comment peut-on concevoir qu'il se produise une réaction spécifique et uniquement lorsque l'anticorps rencontre l'antigène qui a servi à le faire naître, ou, tout au moins, un antigène chimiquement semblable? Des conceptions diverses ont été émises. Il y eut la vogue des phénomènes d'adsorption; Heidelberger et Kendall firent intervenir des équilibres successifs, suivant une loi d'action de masse, entre différents composés définis et introduisirent pour cela la notion de multivalence, autant pour la molécule d'antigène que pour celle d'anticorps. A la suite des travaux de Landsteiner, différents auteurs, pour expliquer la spécificité, firent appel à l'existence de groupements spécifiques qui, dans le cas des protéines,

correspondraient à l'arrangement des acides aminés de place en place suivant un certain mode. Mudd parle déjà de correspondance stéréochimique entre les éléments structuraux de l'antigène et de l'anticorps, permettant l'adaptation locale de la configuration et des affinités. Il pense d'ailleurs que la synthèse de l'anticorps se fait à la surface même de l'antigène.

D'après Marrach, la présence d'un groupement déterminant dans l'antigène et d'une altération spécifique dans la globuline, conférant à celle-ci la fonction d'anticorps, est responsable de la réaction sérologique qui se produit par le contact des deux constituants. Le deuxième stade de cette réaction, précipitation ou agglutination, ne serait pas dû à une dénaturation de l'anticorps mais à l'attraction de ses groupements polaires, responsables de son hydrophilie, vers les groupements polaires de l'antigène. La réaction résultant de l'attraction réciproque de certains groupements d'antigènes et d'anticorps se manifeste par l'insolubilisation du complexe. Les molécules d'antigènes sont ainsi entourées, en vertu d'une telle attraction, par les molécules d'anticorps; ces dernières attirent par le même mécanisme d'autres molécules d'antigènes et ainsi de suite. Le complexe d'antigènes et d'anticorps devient ainsi une «grappe» ou une mosaïque dont la couche extérieure est composée, soit alternativement par les molécules d'antigènes et celles d'anticorps en cas de proportion optima entre ces composants de la réaction, soit exclusivement, par les molécules d'anticorps en cas d'excès de ce composant, soit encore, principalement, par les molécules d'antigènes en excès. Il n'est pourtant pas nécessaire, pour expliquer qu'un anticorps agisse, d'invoquer la présence de groupements prosthétiques ou de trait d'union quelconque; un protéide peut précipiter avec un autre protéide ou avec une autre substance s'il a un nombre suffisant de ses propres fonctions chimiques, convenablement situées et orientées, pour agir simultanément sur un groupe de fonctions affines correspondantes de l'autre substance. Loiseleur, en 1938, a très judicieusement pensé que si l'on modifiait un protéide quelconque en inversant le signe de chacune de ses fonctions polaires, on obtiendrait une sorte d'image négative du protéide originel, un contre-protéide qui devrait être admirablement adapté pour s'unir avec le protéide primitif. Nous pouvons donc concevoir que si la molécule d'anticorps et celle d'antigène viennent en contact, elles pourront s'adapter comme un moule et son moulage; l'anticorps devient ainsi un protéide moulé sur l'antigène ou sur une partie particulièrement agissante de cette molécule; s'il survient une modification dans la forme, le moule est cassé et ne s'adapte plus au modèle. Il s'agit de moulage et non pas de synthèse d'un composé nouveau correspondant à chacun des nombreux antigènes possibles; et comme le dit Machebœuf «on conçoit d'ailleurs difficilement qu'un organisme ait des possibilités

de synthèses chimiques assez variées pour pouvoir répondre à chaque antigène par la création d'une molécule de nature chimique rigoureusement adaptée spécifiquement à chaque antigène... c'est l'antigène lui-même qui sert de modèle pour créer le moule sans entrer, lui-même, en entier ou en gros fragments, dans la constitution de l'anticorps; ce dernier n'est pas tout simplement l'antigène modifié de telle façon qu'il devienne capable de réagir avec son semblable non modifié ». Il existe, en effet, des antigènes facilement identifiables chimiquement, non décelables dans l'anticorps; les antigènes arseniés d'Haurowitz, par exemple. En outre, la conception de l'anticorps, en tant qu'antigène modifié, lie quantitativement ces deux éléments; s'il en était ainsi, une certaine quantité donnée d'antigène ne pourrait donner qu'une quantité d'anticorps équimoléculaire, alors qu'on peut obtenir une quantité d'anticorps capable de réagir avec une masse d'antigène considérablement supérieure à celle qui a servi à l'immunisation, sauf toutefois, si l'on admet (chose qui n'est plus conçue actuellement) qu'il y ait fragmentation de l'antigène, chaque fragment devenant un anticorps. Les produits de l'association antigène-anticorps ne doivent pas être considérés en tant que composés définis et, contrairement aux lois habituelles de la chimie, il est nécessaire de tenir compte de l'influence exercée par la proportion des composants mis en présence sur la composition du précipité. « S'il est vrai que la liaison, entre les deux constituants, avec la valence triple qu'elle comporte, présente tous les caractères d'une liaison chimique, par contre, la saturation progressive et laissée au hasard des emplacements, sur une surface par les molécules d'antigènes, à toute l'allure d'un phénomène d'adsorption. » (P. Dervichian, 1943). Nous resterons dans l'hypothèse; le point de vue actuel est celui de l'anticorps-protéide, construit au moyen d'amino-acides, mais seulement moulé sur l'antigène.

Le second point du commentaire est naturellement : comment concevoir le mode de création des anticorps dans l'organisme? Nous tombons, ici, dans un domaine hypothétique sans fondement très solide : celui d'une construction anormale de globuline, d'autant plus que nous savons peu de choses sur la naissance des globulines normales. L'explication donnée, par exemple, sur la création des protéides d'un type donné (telle la sérum-globuline γ variable selon l'espèce animale) serait la suivante, purement hypothétique : l'architecture cellulaire influe sur l'arrangement et l'orientation des amino-acides au cours même de la synthèse du protéide et le résultat de cette synthèse, c'est-à-dire l'architecture du protéide synthétisé est fonction de l'architecture de la cellule elle-même, dans laquelle il prend naissance. Cette hypothèse séduisante peut, d'après Macheboeuf, être étendue au cas particulier de la synthèse

de l'anticorps. L'introduction du «corps étranger» dans l'intimité cellulaire doit modifier l'architecture de ce milieu et le mode d'arrangement des amino-acides au cours de la synthèse de la globuline ne sera plus normale; il sera influencé par les diverses fonctions chimiques du corps étranger dont certaines attireront et orienteront, pour divers amino-acides, les fonctions qui présentent de l'affinité pour elles. Lorsque la synthèse captera des amino-acides pour créer la globuline, elle tendra à les capter tels qu'ils sont, c'est-à-dire orientés autour du corps étranger. La globuline gardera ainsi l'empreinte spécifique. Il y a eu encore ici moulage, ce qui permet de concevoir l'infinie variété possible des anticorps, puisque c'est chaque antigène qui sert de moule lors de la formation de l'anticorps. Cette hypothèse est donc en faveur de l'origine cellulaire de l'anticorps. Ce dernier, serait-il sécrété par la cellule? Et pourtant, il a tant de motifs pour rester solidement soudé à l'antigène. Comment expliquer par conséquent cette dissociation intra-cellulaire du complexe antigène-anticorps? Nous rappelons qu'elle est possible *in vitro*; peut-être s'agit-il *in vivo* d'un rôle spécial des amino-acides; nous sommes toujours dans l'hypothèse, pour ne pas dire dans l'inconnu. Si cette conception donne une explication aux notions d'affinité et d'adhésivité de l'anticorps, il nous reste à concevoir celle de l'avidité. Deux sérums, de même titre antitoxique par exemple, ne floculent pas, toutes choses égales, dans le même temps et de façon identique comme l'a démontré Ramon; celui qui flocule dans le temps le plus court est le plus avide. Cette propriété paraît être indépendante de la nature de l'antigène; elle semble plutôt être en relation étroite avec l'état biologique de l'animal producteur de sérum : « L'anticorps porte le cachet de l'animal qui l'a produit» (G. Ramon). Nous retrouvons ainsi la notion de «terrain» et ses inconnues; si nous supposons que, sous l'influence du corps étranger, la globuline d'origine cellulaire garde l'empreinte spécifique, personnellement il nous est permis de concevoir que cette globuline n'en est pas moins un assemblage d'amino-acides propres à chaque terrain. Tous les matériaux ne sont pas, certainement, de même qualité chez tous les individus. La finesse du moule est fonction à la fois de l'habileté de l'artiste, c'est-à-dire la cellule, et de la «pâte» utilisée, donc de la qualité des amino-acides. Le moule le mieux fini doit fatalement s'adapter le premier, «du premier coup»; alors que s'il est plus ou moins grossier, il ne le fera qu'après un certain temps de tâtonnement; «le coup de pouce» sera nécessaire pour sa mise en place sur le modèle. Hypothèse naturellement, que tout cela? Il y en a d'autres; pourquoi, par exemple, l'avidité ne serait-elle pas, d'après R. Pons, liée à la richesse plus ou moins grande des globulines du sérum en fonctions amines libres?

Phagocytose et physico-chimie moderne.

Les deux théories explicatives de l'Immunité, si longtemps et irréductiblement opposées l'une à l'autre, semblent finalement se concilier par l'opportune distinction entre germes saprophytes et pathogènes et surtout par la mise en évidence du pouvoir opsonique des humeurs. Certaines espèces saprophytes, chez l'animal neuf, sont sensibles au pouvoir protecteur des humeurs, alors que certaines, pathogènes, franchissent cette barrière pour n'être parfois bloquées que par la phagocytose; mais celle-ci, par contre, doit beaucoup à l'influence opsonique des humeurs, pouvoir déjà appréciable chez l'animal normal et remarquablement développé surtout s'il y a spécificité en cas d'immunité acquise. N'oublions pas l'action leucocytaire qui, retenant momentanément l'antigène à l'endroit de l'injection et empêchant son élimination trop prompte, lui fait subir, sur place, avant son absorption, des modifications plus ou moins profondes. L'organisme peut ainsi l'utiliser au mieux avec le minimum de perte. C'est de la connaissance de la réaction locale dans l'accroissement de l'immunité qu'est née la découverte des vaccinations associées et l'amélioration de la valeur des sérums anti, par l'injection de substances non spécifiques concomitemment à l'antigène. Sans entrer dans le détail des discussions, l'accord semble être fait en général sur les points suivants : ce qu'il y a d'essentiel dans l'inflammation, en ce qui concerne l'immunité, c'est cette phagocytose que les modifications vasculaires autorisent et préparent; et, d'autre part, c'est que l'immunité naturelle est, avant tout, le domaine de la phagocytose, alors que la spécificité de l'anticorps est le caractère le plus frappant de l'Immunité acquise.

La phagocytose, d'après Metchnikoff, n'est qu'une déviation spécialisée des phénomènes de nutrition où il faut distinguer deux phases, l'une locomotrice ou tactisme cellulaire, l'autre, digestive exigeant l'englobement par la cellule de l'élément étranger. Ces deux temps de la phagocytose ont suscité des hypothèses et nombreux sont les faits observés: comme pour l'antigène et l'anticorps, les acquisitions marquantes actuelles sont d'ordre physico-chimique.

En ce qui concerne le premier temps du phénomène, rappelons les hypothèses insuffisantes d'Abramson et de Weden, selon lesquelles les émigrations leucocytaires auraient pour cause des variations de tension superficielle ou de potentiel électrique. Lorsque Pfeiffer eut établi que les anthérozoïdes de fougère étaient attirés par l'acide malique élaboré par les organes femelles, par analogie, on se mit à penser que dans la région tissulaire irritée et vers laquelle se fait l'attraction leucocytaire, étaient libérés un ou plusieurs facteurs chimiques particuliers, capables

de provoquer ce tactisme. Si l'on admet l'existence de tels facteurs, quels sont donc les éléments qui les libèrent? Serait-ce le tissu de l'hôte ou l'élément étranger? Du côté tissulaire, nous évoquerons l'intérêt qui fut spécialement porté à la leukotaxine de Menkin, à l'histamine, à certains polypeptides, même au glycogène et du côté corps étranger, la vogue de la phlogosine de Leber extraite des staphylocoques, sans oublier celles des fractions protéidiques de la tuberculine avec Wartman et des polysaccharides staphylococciques, etc. N'oublions pas, malgré tout, que l'attraction leucocytaire peut être produite par diverses substances (sans nécessité d'une origine microbienne) tout particulièrement, par des polysaccharides tels que l'amidon soluble, la gomme de levure, le glycogène, l'inuline, la gomme arabique, ou encore, par des glyco-protéines tels que la mucine gastrique et l'humeur vitrée.

Les travaux les plus récents et du plus grand intérêt, orientés dans le domaine microbien, sont ceux de A. Delaunay. Le pouvoir chimiotactique bactérien est, d'après cet auteur, dû à des substances libérées par les germes, peut-être pendant leur vie mais certainement après leur mort, dès qu'il y a autolyse; celui exercé par certains polysaccharides microbiens, par exemple, sur les leucocytes, est remarquable. Les haptènes polysaccharidiques des différents antigènes glucido-lipidiques sont doués d'une nette activité chimio-tactique, et, à doses comparables, un polysaccharide physiologique comme le glycogène attire bien moins les polynucléaires. Retenons également l'activité tactique des antigènes glucidolipidiques, où les constituants glucifiques les plus intéressants, toujours actifs à des dilutions très poussées, cessent cependant de l'être aux fortes concentrations. Ces antigènes inhibent alors tout tactisme leucocytaire et ce fait laisse entrevoir pourquoi des germes virulents porteurs d'un complexe glucido-lipidique toxique, à l'inverse des germes atténués qui en sont pauvres ou dépourvus, attirent peu les leucocytes et sont difficilement phagocytables. Les nucléo-protéides microbiens attirent également les globules blancs, mais leur action est inhibée le plus souvent par l'action du complexe glucido-lipidique toxique. Nous pouvons encore citer certaines substances à petites molécules d'ordre microbien : acides aminés, sucres divers, etc., mais leur pouvoir chimio-tactique est toujours très faible.

L'englobement lui-même des éléments figurés par les cellules n'est pas entravé *in vitro* et *in vivo* par l'antigène glucido-lipidique; ce dernier qui paraît constituer, pour le microbe, une véritable cuirasse contre laquelle se heurtent les globules blancs favoriserait l'infection, non pas en empêchant l'englobement des bactéries par les phagocytes, mais en gênant, comme nous l'avons vu plus haut, l'afflux des polynucléaires

aux points contaminés. Les glucido-lipides possèdent de ce fait un pouvoir pro-infectieux; ils jouent le rôle d'agressines en paralysant la défense phagocytaire et cela, sans caractère de stricte spécificité, puisque leur action s'exerce aussi bien vis-à-vis de germes porteurs de l'antigène considéré, que de microbes non apparentés. Ils sont sans action sur les leucocytes eux-mêmes; ce ne sont pas des leucocidines. Il ne faudrait cependant pas penser qu'ils représentent toutes les agressines bactériennes; d'autres constituants microbiens doivent certainement posséder un certain pouvoir favorisant sur l'infection. Citons ces leucocidines bactériennes présentes dans les filtrats de culture sur bouillon qui tuent les polynucléaires ainsi que ces hyaluronidases (ou facteurs de diffusion) qui frayent un chemin aux bactéries dans les espaces conjonctifs, etc.

J. Bordet a souligné la résistance particulière que semblent opposer les globules blancs aux toxines microbiennes. Les toxines, en général, posséderaient momentanément un certain pouvoir de gêner l'afflux des polynucléaires au point de leur injection, sans nier pour cela l'existence d'une réaction leucocytaire tardive, qui serait probablement, non pas sous la dépendance du poison lui-même, mais d'un facteur chimio-tactique particulier, prenant naissance dans les tissus altérés par la toxine; en cas de glucido-lipide, il y a inhibition absolue et précoce du tactisme ce qui, pour Delaunay, est un des symptômes les plus spécifiques de l'intoxication.

En ces quelques pages, nous n'avons pas eu la prétention de traiter le problème de l'Immunité dans ses moindres détails, nous n'avons cherché qu'à attirer l'attention sur l'importance des acquisitions d'ordre physico-chimique actuelles. Nous citerons, pour terminer, les paroles de Bordet :

« Confinée jusqu'alors à l'étude des réactions provoquées par les microbes, toxines ou venins, l'immunité vit son horizon s'élargir considérablement lors de la découverte (Bordet, 1898) des sérums hémolytiques et, en général, des sérums actifs sur les albuminoïdes, de provenance animale, qui, tout en lui fournissant des techniques applicables aussi à la pathologie, la fit pénétrer plus profondément dans le domaine de la chimie physiologique et contribuer, grâce notamment au fait si remarquable de la spécificité des anticorps, à l'étude approfondie des particularités d'ordre chimique qui séparent ou rapprochent les espèces animales. »

Les acquisitions d'ordre physico-chimique sont certainement très importantes, direz-vous, après cette lecture, mais que d'hypothèses quand même. N'oublions pas que la physico-chimie moderne n'en est qu'à ses débuts dans la Science de l'Immunité, et que pour des premiers pas, ils n'en sont pas moins des pas de géant.

LES HORMONES SEXUELLES

PAR LE MÉDECIN DE 1re CLASSE M. RAUTUREAU.

La découverte des hormones sexuelles est une des grandes réussites de notre époque. Au début du XXe siècle, en se fondant sur les acquisitions de l'anatomie microscopique et de la stéréochimie, quelques hommes ont osé entreprendre et ont réussi l'isolement des facteurs chimiques provoquant la morphogénèse de l'appareil génital des vertébrés.

Si l'on remonte dans l'histoire des sciences, on s'aperçoit que Galien a été le premier à définir un castrat comme un «neutrum» et il a pensé qu'une force venue du testicule mâle ou femelle orientait l'animal dans un sens masculin ou féminin.

L'idée de sécrétion interne est due à Brown-Séquard qui, en s'injectant des extraits testiculaires avait modifié son activité nerveuse; il avait admis qu'il devait exister des corrélations fonctionnelles entre différents organes se faisant par voie sanguine.

A la suite des expériences de Laguesse sur le pancréas (1895-1906) il se trouvait démontré que des îlots cellulaires particulièrement vascularisés étaient capables d'une sécrétion interne. Cette notion, étendue simultanément aux glandes génitales par Prenant et Born en 1898, conduisit à faire du corps jaune une glande endocrine. Prenant, dans une remarquable intuition, annonçait que cette glande devait jouer un rôle essentiel dans la physiologie de la gestation. Bouin, élève de Prenant, en étudiant le testicule, montrait qu'il existait un système vasculaire remarquable au niveau des cellules interstitielles, il en faisait la glande endocrine du testicule.

Bientôt, le problème réel n'était plus de reconnaître l'existence d'une glande endocrine par sa structure histologique, mais de comprendre que l'ablation d'une glande endocrine pouvait entraîner sur certains organes récepteurs des régressions morphologiques spécifiques.

Marshall montrait que l'ablation des deux ovaires entraînait chez la lapine une atrophie du tractus génital. Bouin et Ancel, dès 1909, démontraient indiscutablement que la destruction isolée du corps jaune empêchait, après coït infécond, la formation de la dentelle utérine.

En 1911, Pézard en France et Goodale en Amérique ont précisé les corrélations unissant l'ablation du testicule et la régression de la crête chez le coq. Par l'application de greffes, Pézard, Sand et Caridroit ont pu démontrer qu'il était possible de rétablir le développement de la crête chez le coq.

Très précocement, on a essayé de réaliser des extraits de glande génitale. Iscovesco, le premier, a réalisé des extraits lipoïdiques qui ont provoqué le développement du tractus génital de la lapine chez des animaux non ovariectomisés. Fellner, en 1913, semble le premier avoir réalisé une expérience cruciale en injectant des extraits hydro-éthero-alcooliques ovariens et placentaires actifs à des lapines impubères et castrées. Il a pu obtenir ainsi des développements évidents de l'utérus.

La découverte fondamentale a consisté à oser doser une substance inconnue contenue dans un extrait de nature peu déterminée par les effets morphologiques nouveaux que provoquait cet extrait chez un animal réceptif.

Gudernatsch en Amérique, en 1912, avait précisé les conditions d'évolution de la métamorphose chez le têtard provoquée par l'ingestion de corps thyroïde. Mais c'est Allen et Doisy qui ont apporté les notions essentielles. En 1922, Allen a constaté une atrophie génitale liée à la castration et a appliqué la technique du frottis vaginal, imaginée en 1917 par Stockard et Papanicolaou chez le cobaye. Cette technique avait également été utilisée par Evans et Long chez le rat en 1921. On avait un moyen très simple de reconnaître une souris castrée par l'étude du frottis vaginal. Après ablation des deux ovaires, il n'y a plus jamais de cellules kératinisées dans le vagin, il y a constamment des polynucléaires. L'injection de liquide folliculaire ou de ses extraits lipoïdiques permet de faire réapparaître les cellules kératinisées dans le frottis vaginal de la souris castrée. En utilisant la technique des frottis, la kératinisation de la paroi vaginale est un critère d'observation très aisée permettant un dosage hormonal chez l'animal vivant.

Zondek et Aschheim en Allemagne ont entrepris alors une étude systématique des effets d'implantation de glande endocrine à la fois chez des animaux impubères et chez des animaux castrés. En 1926, ils ont fait une découverte sensationnelle : l'implantation d'hypophyse à la souris impubère provoquait la kératinisation vaginale. Il y avait simultanément des modifications macroscopiques évidentes au niveau de l'ovaire, qui était congestif, présentant même quelques follicules hémorragiques. Sur la souris castrée, l'implantation d'hypophyse était inactive. On pouvait en déduire que l'implantation d'antéhypophyse agissait par l'intermédiaire de l'ovaire. Et Aschheim pouvait constater qu'il y avait eu des ovules pondus dans la trompe. Cette ovulation précoce provoquée chez un animal impubère démontrait qu'il y avait eu excitation du développement folliculaire, ponte ovulaire et formation de corps jaune. Il concluait : « L'hypophyse est le moteur de la fonction sexuelle. »

A la même époque, Smith, réalisant l'hypophysectomie chez le rat,

arrivait, au moyen d'implantations hypophysaires quotidiennes, à provoquer la ponte ovulaire et la formation de corps jaune. Les corrélations hypophyso-ovariennes étaient dès lors formellement démontrées.

La première étape de l'hormonologie sexuelle était donc franchie, à savoir la possibilité de mesurer quantitativement l'activité d'un extrait d'organe en utilisant un effet de développement morphologique.

Un nouveau problème se posait : l'isolement de l'hormone mystérieuse contenue dans l'extrait.

En 1926, Loewe découvrait les éliminations urinaires œstrogènes chez la femme normale. En 1927, Aschheim et Zondeck montraient que dans l'urine de la femme enceinte il existe des quantités considérables de folliculine. Les biochimistes abandonnèrent alors les extraits glandulaires pour les extraits urinaires, dont on pouvait se procurer des quantités beaucoup plus importantes, où l'hormone active était plus concentrée et où elle n'était pas mélangée à des substances protidiques ou à des phospho lipides dont elle était difficilement séparable.

Butenandt montra alors la parenté des hormones génitales avec le cholestérol, dont Rosenheim et King en Angleterre venaient de trouver la structure cyclo-pentano-phénanthrène.

A partir du moment où l'on sait que la substance hormonale est apparentée avec un corps organique bien défini, les chimistes attaquent ce corps nouveau. Grâce aux micro-méthodes actuelles, on peut, avec des quantités de substances infinitésimales (de l'ordre de quelques milligrammes) obtenues à partir de tonnes de matières premières, réaliser la caractérisation des fonctions chimiques. On peut cristalliser et purifier l'hormone, en donner la formule brute.

C'est ainsi que Butenandt donna la formule brute de la folliculine ou œstrone : $C_{18}H_{22}O_2$. Ce corps provoquait la kératinisation vaginale de la souris à la dose du γ (millième de milligramme).

A partir de l'extrait d'environ 10 tonnes d'urine, il isolait environ 10 milligrammes d'une substance alors inconnue : l'androstérone.

A partir de 600 kilogrammes d'ovaires de truie, il isolait l'hormone lutéinique et arrivait à obtenir un corps chimique cristallisé : la progestérone.

Laqueur isolait à partir du testicule une nouvelle hormone, la testostérone.

Enfin, après que Marrian eut démontré le caractère cétonique de la folliculine, Girard, en France, découvrit un nouveau réactif de précipitation des cétones, à savoir le chlorure de triméthyl-acéthyl-diazide ammonium ou réactif T, grâce auquel il allait pouvoir extraire le premier kilogramme mondial de folliculine.

Parallèlement à ces recherches heureuses sur les hormones stéroïdes, de multiples travaux furent poursuivis en vain sur la chimie des hormones antéhypophysaires, et plus spécialement des gonadotrophines urinaires ou sériques. Mais leur nature chimique reste encore indéterminée. Le jour où le corps fondamental de cette famille sera connu, il est probable qu'il éclipsera par son importance les hormones stéroïdes.

Pour déterminer les indications d'utilisation thérapeutique et la posologie des hormones sexuelles, il fallait connaître leur action physiologique.

L'ensemble des recherches physiologiques a démontré que :

1° L'œstradiol provoque les phénomènes de l'œstrus permettant la fécondation;

2° L'association équilibrée de l'action de l'oestradiol et de la progestérone provoque les phénomènes qui permettent la nidation de l'œuf;

3° La testostérone provoque le développement du tractus génital mâle;

4° Les gonadotrophines en agissant directement sur l'ovaire, provoquent des phénomènes très complexes comme le développement folliculaire, la maturation ovulaire, la ponte ovulaire, la formation de corps jaune; il y a corrélativement sécrétion des hormones ovariennes qui agissent sur le tractus génital.

Quelques notions sur le développement de l'appareil génital de la femme sont nécessaires avant d'aborder la thérapeutique gynécologique.

Le vieil adage *tota mulier in utero* qui depuis l'antiquité a dominé la physiologie génitale est aujourd'hui périmé. Ce n'est pas l'utérus mais l'ovaire qui est le centre de la physiologie sexuelle féminine.

Il est inutile d'insister sur le caractère cyclique de la fonction ovarienne qui se traduit en partie par l'existence du cycle menstruel. Chez une même femme, le cycle menstruel est généralement constant, sa durée la plus habituelle est de vingt-huit jours, la durée normale de la menstruation étant de trois à quatre jours.

Aux environs du quinzième jour précédant la menstruation suivante, il existe une ponte ovulaire. Avant la ponte ovulaire, il y a développement folliculaire; après la ponte, il y a formation de corps jaune. La menstruation peut survenir en l'absence de ponte ovulaire et de formation du corps jaune.

La greffe sous-cutanée vulvaire de l'ovaire permet de suivre cliniquement le développement folliculaire au cours du cycle ovarien. Les deux fragments d'ovaire greffés dans les grandes lèvres fonctionnent alternativement un mois sur deux. Une greffe est alors tendue pendant environ une semaine, l'autre est petite. Si on ponctionne la greffe la plus volumineuse, on peut ramener soit un liquide citrin en période de développement folliculaire, soit un liquide légèrement hémorragique lorsqu'il y a en lutéi-

nisation ou atrésie folliculaire. Le liquide folliculaire injecté à la souris provoque la kératinisation vaginale. Ces greffes sont susceptibles d'entraîner un cycle utérin normal sur la muqueuse utérine.

Au point de vue cyto-physiologique, trois notions fondamentales : dans le follicule ovarien, seule la thèque interne a une structure endocrinienne, la granulosa est avasculaire. Après la ponte ovulaire, la granulosa devient une glande endocrine fortement vascularisée lorsqu'elle a formé le corps jaune. C'est la thèque interne qui secrète l'œstradiol élaboré par le follicule ovarien.

L'activité normale du corps jaune dépend de sa charge en acide ascorbique. En effet, chez l'animal carencé en vitamine C, la sécrétion de la progestérone est insuffisante et la réaction déciduale fait défaut. L'acide ascorbique intervient probablement comme système oxydo-réducteur dans la synthèse de la progestérone.

Le caractère cyclique de la fonction ovarienne se retrouve sur le tractus génital, qui subit également des modifications cycliques.

Au moment de la période de fécondabilité, le col est entr'ouvert, laissant s'écouler une glaire transparente, filante, dite sécrétion cervicale de fécondation. Elle dure cinq jours environ et disparaît dix à douze jours avant le début de la menstruation à venir.

Taudis que les sécrétions vaginales sont franchement acides, pH : 4.5, la sécrétion cervicale a une réaction alcaline qui atteint son maximum à la période de fécondabilité, pH : 7,5. Cette différence de concentration ionique du vagin et du col est très probablement une des conditions déterminant les tropismes qui orientent les spermatozoïdes vers la cavité utérine : le spermatozoïde fuit le vagin trop acide.

La sécrétion cervicale aurait un indice réfractométrique qui subirait des variations, le minimum de l'indice de réfraction semblant coïncider avec le maximum de l'action de l'œstradiol.

L'étude des sécrétions cervicales permet d'apprécier la fonction folliculinique (Palmer). L'apparition des glaires filantes à l'orifice cervical est sous la dépendance de la folliculine et constitue une des manifestations les plus facilement décelables de l'oestrus chez la femme. Leur disparition brusque au cours du cycle est habituellement due à l'inhibition par la progestérone de l'action sécrétoire de la folliculine sur les glandes cervicales. Une persistance anormalement prolongée des glaires filantes traduit une action folliculinique non ou insuffisamment freinée par la progestérone.

2. Les modifications du cycle ovarien peuvent aussi être suivies par l'étude de la sécrétion vaginale recueillie sur la valve postérieure du spéculum, diluée et colorée. Geist et Salmon distinguent quatre types de résultats :

1° Grande insuffisance ovarienne (absence complète de cellules squameuses, présence de cellules vaginales rondes du type des cellules profondes, leucocytes et globules rouges); l'absence de sécrétion de substance oestrogène est vraisemblable;

2° Moyenne insuffisance ovarienne (grandes cellules épithéliales irrégulières à gros noyaux et cellules du type profond);

3° Insuffisance ovarienne légère (même aspect avec cellules du type profond plus rares);

4° Réaction normale : cellules squameuses nettes.

On peut encore surprendre la réalité de sécrétion de glycogène en pulvérisant à la surface de la muqueuse une solution de lugol. La coloration brun acajou témoigne de l'activité de la muqueuse, mais ce test est bien imprécis.

La muqueuse utérine, enfin, subit des modifications importantes. Seule la muqueuse du corps utérin, non celle du col.

Prélevons un fragment de muqueuse utérine avec la sonde de Novak. Fixons-le vingt-quatre heures au Bouin alcoolique. Faisons des coupes que nous colorons au picro-ponceau de Curtis et à la gomme iodée. Examinons-les au microscope. Que voyons-nous?

L'hémorragie menstruelle s'est accompagnée de la chute de la partie superficielle de la muqueuse utérine.

Du quatrième au cinquième jour qui suit le début des règles, il y a une régénération très rapide de la muqueuse. C'est la phase de réparation. Une rangée de cellules cylindriques forme une lame épithéliale superficielle qui limite la cavité utérine. Les tubes glandulaires se reforment à partir de la partie profonde des tubes restés au contact du myomètre.

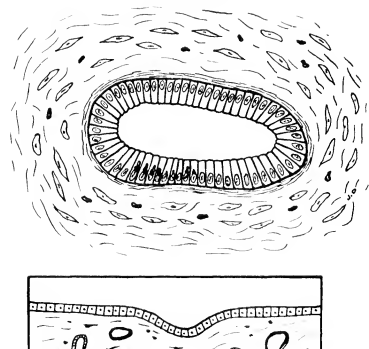
Du sixième au douzième jour, la muqueuse a repris un aspect relativement caractéristique. C'est l'état de préfécondation ou stade folliculinique (fig. I).

Les tubes glandulaires sont relativement rectilignes. Ils ont un diamètre de 80 μ. L'épithélium est en voie de prolifération intense. Les noyaux sont basaux, ovalaires, avec de nombreuses mitoses. Il n'y a pas de glycogène.

Le chorion est œdémateux — la trame réticulaire péritubulaire est peu développée. Les vaisseaux, en particulier le peloton terminal des artères spiralées, sont peu développés. Il n'y a pas d'hémorragie dans le chorion.

Aux environs du quinzième jour, subitement, les tubes glandulaires se modifient profondément. L'épithélium glandulaire est le siège d'une charge massive et subite en glycogène (fig. II).

Les tubes glandulaires s'enroulent en hélice. Ils ont un diamètre de 120 μ. Les noyaux sont médians. On trouve du glycogène à la base de chaque cellule et au pôle apical. Une partie est excrétée dans la lumière des



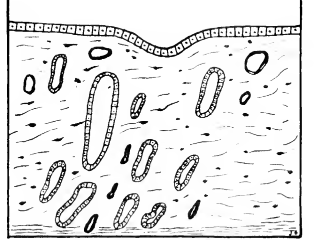
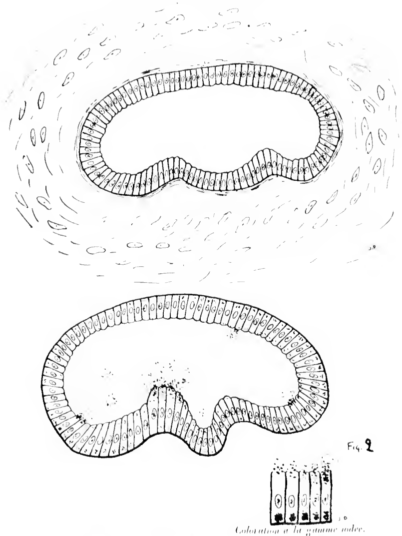


Fig. 1. — Stade folliculinique : 6e au 19e jour.

tubes. Il n'y a pas de modification du réticulum. Le chorion est très œdémateux.

A partir du vingtième jour, l'épithelium se transforme. C'est l'état de prénidation, ou stade folliculino-lutéïnique. Les tubes glandulaires ont un diamètre de 100 à 150 μ. Le noyau est basal, les mitoses sont rares. Le glycogène a été excrété. On en trouve encore un peu au pôle apical des cellules (fig. III).



Coloration à la gomme iodée.

Fig. — Stade folliculinique intermédiaire : 15e jour.

L'œdème du chorion a diminué. La trame réticulaire augmente d'importance. La paroi des tubes glandulaires est soulevée par des fibrilles réticulaires qui constituent une épine servant de base à une houppe de cellules épithéliales qui saillent à l'intérieur du tube. Ce sont les épines conjonctives.

Le vingt-huitième jour, s'il n'y a pas d'implantation ovulaire, l'édifice va s'écrouler faute d'hormones, l'oestradiol étant épuisé ou détruit et le

corps jaune en régression, ou bien plutôt par disparition de la capacité réactionnelle de l'utérus.

Immédiatement avant la menstruation, la muqueuse continue à se modifier. Le glycogène tend à disparaître. Le chorion est le siège de modifications vasculaires très importantes dans sa partie superficielle. On y trouve des veines très dilatées et de très nombreux globules rouges. Il se forme de petits hématomes qui, dissociant le chorion, découpent des lambeaux de muqueuse. Les tubes glandulaires alors mal vascularisés, dégénèrent. Cette dégénérescence, en libérant des substances histaminiques, influencerait

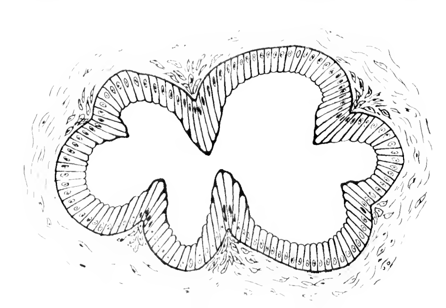


Fig. 3. Stade folliculino-lutéinique : 20e jour.

localement les réactions vasculaires du chorion. L'écoulement menstruel se produit; il est formé par du sang incoagulable dans lequel on peut trouvers des débris de muqueuse plus ou moins dégénérée (fig. IV).

Il existe enfin certains phénomènes généraux en relation avec le cycle ovarien, en particulier des modifications thermiques (fig. 5). Si l'on prend systématiquement la température matinale chez la femme normale, on constate que dans la période prémenstruelle il existe une augmentation de 2 à 3 dixièmes de degré par rapport au minimum thermique qui se situe dans la période intermenstruelle. On a pu démontrer que l'injection de folliculine serait légèrement hypothermisante, alors que la progestérone est légèrement hyperthermisante.

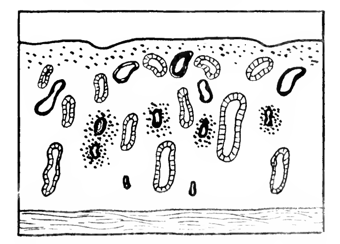


Fig. 4. — Muqueuse utérine au premier jour d'une menstruation.

Au moment de la menstruation ou dans les jours qui la précèdent, il existe une sorte d'œdème périodique, de turgescence, en rapport avec la rétention d'eau et de chlorures qui est constante lors de la menstruation dans les cas les plus normaux, mais qui reste discrète à l'état physiologique Certaines femmes ont la sensation d'être gonflées, d'être à l'étroit dans leur vêtement. La turgescence peut être généralisée ou prépondérante à certaines régions : les pieds, les mains, le tissu cellulaire abdominal.

L'étude de la voûte plantaire au cours du cycle menstruel permet de se rendre compte de l'activité de l'hypophyse. Le lobe postérieur de l'hypophyse exerce en effet, une action puissante sur les muscles de la vie végétative et sur le tonus du système ligamentaire. Une diminution de cette

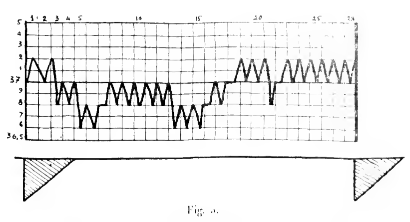


Fig. 5.

fonction entraîne une laxité très nette des ligaments et des articulations distales.

Après une série d'études, Ferrier fut amené à rechercher une manifestation de l'activité hypophysaire dans sa fonction de maintien des ligaments du pied à l'aide de la prise en série des empreintes plantaires.

A l'état normal, la voûte plantaire ne subit pas de modifications appréciables.

Dans le syndrome si fréquent de dysharmonie hypophyso-ovarienne, on observe un redressement de la voûte plantaire, qui se produit aux premiers jours des règles et vers le quinzième jour, au moment de la ponte ovulaire; entre ces deux périodes le pied s'affaisse.

La mesure très précise de l'empreinte plantaire permet d'avoir un test du potentiel hormonal hypophysaire.

Diagnostic hormonal.

Trois procédés :

1° Dosages hormonaux;

2° Exploration de la muqueuse utérine;

3° Diagnostic organo hormonal.

1° *Dosages hormonaux* (Béclère et Simonnet) :

Il faut que ces dosages soient très bien réalisés et connaître exactement le moment du cycle où l'on fait le dosage.

On dose dans les urines et non dans le sang, car il faudrait des quantités trop importantes (500 centim. cubes).

a. Hormones gonadotropes : le dosage se fait sur des souris impubères. On cherche à la centième heure l'ouverture du vagin et l'augmentation de volume de l'utérus.

Prélever les urines au quatorzième jour du cycle, au moment où la température rectale passe au-dessus de 37° (sécrétion hypophysaire maxima).

Résultats : normalement 10 unités souris.

On ne peut pas doser des insuffisances hypophysaires, car les quantités sont trop faibles. On peut injecter au maximum à une souris l'extrait de 100 centimètres cubes d'urine.

On peut observer des excès de sécrétion hypophysaire chez les vierges et les femmes préménopausiques.

Au cours du cycle génital normal, les éliminations gonadotrophiques sont très difficiles à interpréter et n'ont apporté aucun résultat important

(Moricard). Au contraire, au cours de la gestation, en raison de l'augmentation considérable et très précoce de l'élimination hormonale, on a des résultats, extrêmement simples et qui apportent une quasi certitude de la présence de la gestation.

L'injection de 10 centimètres cubes d'urine à la lapine ou de 2 centimètres cubes à la souris entraîne constamment la formation de corps jaunes normaux ou hémorragiques (réaction de Friedmann). C'est cette réponse lutéinique en fonction du volume des urines injectées qui est spécifique de l'état de gestation chez la femme (Aschheim et Zondeck).

Pratiquement, il se trouve que dans la presque totalité des états pathologiques de la femme, les urines injectées à la dose de 10 centimètres cubes chez la lapine sont inactives. Il semble n'exister qu'un seul état pathologique qui puisse entraîner une erreur. Il est tout à fait exceptionnel: c'est le cas d'ovulation hémorragique ou de certains corps jaunes persistants. On peut ajouter quelques cas relativement très rares de ménopause où il y a augmentation très importante de l'élimination hormonale gonadotrophique. On a ainsi des réactions limites (un follicule hémorragique) chez la lapine avec une dose de 10 à 15 centimètres cubes d'urine. Dans ces cas douteux, il suffit de faire une injection avec 5 centimètres cubes ou 1 centimètre cube d'urine. Si la grossesse est normale, la lutéinisation de l'ovaire de la lapine sera obtenue, alors que dans les autres cas l'effet de lutéinisation fera défaut.

L'augmentation de l'élimination hormonale gonadotrophique traduit une activité anormale du placenta (transformation molaire ou apparition de chorio-épithéliome).

Les diminutions d'élimination s'observent lorsqu'il y a mort du placenta (grossesse normale : mort de l'œuf; grossesse extra-utérine : rupture de grossesse tubaire ou nécrose secondaire des villosités placentaires).

b. Folliculine : Le dosage se fait sur des rates castrées étalonnées. On injecte des quantités connues de folliculine cristallisée. Telle rate a son œstrus avec 50 U. I. On la laisse reposer un mois. On lui injecte la quantité minima d'urine suffisante pour déterminer l'œstrus. On en déduit la quantité de substance œstrogène d'après l'effet biologique.

Prélever les urines au maximum de la sécrétion folliculinique, une semaine avant les règles.

Résultats : normalement huit jours avant les règles on trouve 200 à 400 U. I.

La sécrétion de folliculine est insuffisante de 50 à 150 U. I.

Elle est en excès à partir de 500 U. I.

Il ne faut tenir compte que des différences de 50 U. I.

c. *Progestérone :* la progestérone passe dans les urines sous forme de prégnandiol, et c'est ce corps que l'on dose. C'est le dosage hormonal le moins intéressant. Une partie du prégnandiol urinaire peut avoir une origine surrénale, et chez certains animaux, le taureau en particulier, l'élimination urinaire du prégnandiol est très importante, de l'ordre de grandeur de celle que l'on observe dans l'urine de femme enceinte. On ne peut donc pas considérer que l'élimination de prégnandiol dans l'urine soit spécifique de la progestérone.

C'est un dosage chimique, qui se fait dans un litre et demi d'urine prélevée en phase lutéinique. On extrait le prégnandiol et on le pèse.

Résultat :

Au cours d'un cycle menstruel normal, on commence par trouver des quantités de prégnandiol appréciables (1 milligr. par 24 h.) aux environs du douzième jour précédant la menstruation. Puis ces quantités augmentent progressivement pour atteindre 3 à 4 milligrammes du huitième au troisième jour avant les règles et tomber rapidement à zéro, la veille de la menstruation.

Ce qu'il faut penser des dosages hormonaux (Moricard).

Les dosages des différentes substances hormonales titrables dans les urines conduisent à quelques résultats physiologiques importants, mais la transposition de ces résultats à la pratique courante reste très discutable.

En raison des difficultés, de la longueur du travail technique que représenteraient les dosages hormonaux multiples qu'il faudrait réaliser pour faire un bilan hormonal complet chez une même femme, on peut affirmer que de tels travaux sont à peu près impossibles dans la pratique gynécologique. Dans un service comme la clinique gynécologique de l'hôpital Broca, pour faire systématiquement l'étude hormonale de 20 ou 30 malades par semaine, en faisant des dosages d'œstrogènes, d'androgènes, de prégnandiol, de substances cortico-surrénales et gonadotrophiques, il faudrait avoir à sa disposition permanente au moins 200 à 300 rates castrées et étalonnées, de 50 à 100 chapons, disposer chaque semaine d'au moins une centaine de souris impubères, il faudrait encore ajouter quelques carpillons et disposer au moins de deux ou trois personnes spécialisées. Il est inutile d'insister sur ce programme pour se rendre compte de l'impossibilité de sa réalisation matérielle en France. D'ailleurs, ce long travail apporterait des résultats généralement sans intérêt. Les incertitudes que comporte le métabolisme intermédiaire hormonal rendent la plupart des résultats quantitatifs illusoires.

Pour Albeaux-Fernet, également, les titrages hormonaux sont d'un intérêt limité; ils peuvent donner ou plutôt confirmer la notion d'un hyperfolliculinisme; ils peuvent rendre très probable la notion d'un corps jaune mais ils ne donnent aucune notion sur le rapport folliculine-progestérone.

2° *Exploration hormonale de la muqueuse utérine* :

En prenant pour base les effets provoqués par les hormones sexuelles sur la muqueuse utérine humaine, l'exploration cyto-hormonale peut déterminer qualitativement l'équilibre hormonal sexuel de la femme.

La muqueuse utérine passe normalement par trois stades au cours du cycle génital :

1° L'état folliculinique.

Les tubes glandulaires sont constitués par un épithélium en voie de prolifération intense, sans glycogène.

Cet état est équivalent à une action folliculinique correspondant à environ 30 milligrammes de benzoate d'œstradiol injecté en une quinzaine de jours, et qui reproduit un état morphologique analogue à celui qui coïncide normalement avec la fin du développement folliculaire qui précède immédiatement l'ovulation.

2° L'état folliculinique intermédiaire.

Il se caractérise par la présence de glycogène dans les cellules des tubes glandulaires.

Il traduit le début de l'action de la progestérone. Cet état est réalisable par l'action successive de 30 milligrammes de benzoate d'œstradiol injecté en quinze jours et suivi de 60 milligrammes de testostérone en huit jours.

3° L'état folliculino lutéinique.

Il se caractérise par l'excrétion du glycogène et la déformation des tubes glandulaires par des épines conjonctives. Il traduit l'action associée des substances œstrogènes et progestatives.

Pour l'obtenir, il faudrait injecter des doses de l'ordre de 30 milligrammes de benzoate d'œstradiol suivies de 120 à 150 milligrammes de progestérone.

Ces phénomènes sont liés par des relations de coïncidence habituelle et des corrélations fonctionnelles hormonales. On peut présumer de l'état ovarien en se basant sur l'état du tractus génital, par une biopsie de la muqueuse utérine faite en période prémenstruelle.

L'étude de la muqueuse utérine peut montrer également des états dystrophiques :

1° L'hypoplasie de la muqueuse utérine observée sur un utérus de

taille relativement normale peut permettre de suspecter une diminution actuelle de la sécrétion des œstrogènes;

2° L'hyperplasie kystique folliculinique permet de reconnaître avec une quasi certitude une surcharge actuelle de l'action des œstrogènes;

3° L'hyperplasie kystique folliculino-lutéinique traduit une surcharge équilibrée de folliculine et de progestérone;

4° La transformation déciduiforme traduit une surcharge d'action de la progestérone.

La biopsie endo-utérine est indispensable pour faire un diagnostic précis dans les stérilités, les aménorrhées et les ménométrorragies fonctionnelles.

Dans la pratique médicale courante, il est évidemment difficile de demander à un médecin de faire systématiquement une biopsie endo-utérine et souvent un lipiodol dans des métropathies suspectes. Dans l'intérêt même des malades, c'est cependant ce qui devrait être fait.

3° *Diagnostic organo-hormonal :*

Chez les jeunes filles et les jeunes femmes présentant des troubles des règles, les renseignements tirés de l'âge de la puberté, le moment d'apparition et le développement des seins et des poils, le développement de la vulve et de l'utérus, la taille et le poids, permettent d'avoir une idée d'ensemble sur l'action hormonale.

Le tableau suivant résume les éléments du diagnostic organo-hormonal (Béclère).

	PREMIER TYPE	DEUXIÈME TYPE	TROISIÈME TYPE
Puberté	13 ans.	15 ans	11 ans 1/2
Seins	13 normal	15 n ou −	10 1/2 n ou + +
Poils	13 n	14 n ou −	11 n ou +
Vulve	n ou −	n ou −	n ou +
Utérus		—	n
Taille	1 m 55	1 m 50	1 m 60
Poids	50 kgs	40 kgs	60 kgs
	Atrophie isolée de l'utérus avec un fonctionnement hormonal normal. Insuffisance de réceptivité de l'utérus.	Hypohormonale globale. Aménorrhée.	Hyperhormonale Aménorrhée ou hémorragies.

En résumé pour faire une thérapeuthique hormonale sérieuse en gynécologie, il faut d'abord procéder à un interrogatoire précis, faire ensuite un examen général rapide, puis un examen gynécologique complet. Les renseignements ainsi acquis seront complétés par l'étude de la courbe thermique, l'étude de la voûte plantaire, le dosage éventuel des hormones, l'étude des sécrétions vaginales, l'étude des sécrétions cervicales, la biopsie de l'endomètre, l'insufflation tubaire et l'hystéro-salpingographie.

THÉRAPEUTIQUE HORMONALE.

Hormonothérapie oestrogène.

Mode d'administration.

Voie buccale : peu intéressante, il faut des doses très élevées. A réserver au diethylstilboestrol (corps synthétique oestrogène).

Voie perlinguale : solution hydro-alcoolique d'oestradiol. Il faut des doses assez importantes.

Voie sous-cutanée : voie de choix.

Voie percutanée : solution d'oestradiol ou pommade. Peu de résultats. Il faut utiliser des doses six fois plus fortes que par la voie sous-cutanée.

Voie intraveineuse : ne jamais l'employer.

Implantations cristallines : pourraient être utilisées dans certains prurits génitaux.

Produits employés :	*Rythme des injections :*
Oestradiol	Chaque jour.
Benzoate d'oestradiol...........	Tous les 3 ou 4 jours.
Dipropionate d'oestradiol.......	Tous les 15 jours.
Diethylstilboestrol.............	Chaque jour pendant 10 jours, puis repos.

Produits commerciaux :	
Benzoate d'oestradiol 1-5 mgr....	Benzogynoestryl Roussel.
Dipropionate d'oestradiol 5 mgr.	Ovocycline P Ciba.
Diethylstilboestrol 1-5 mgr. ..... (comprimés)	Distilbène Borne.

Expérimentalement : Test d'Allen et Doisy.

Apparition de cellules keratinisées dans le vagin de la souris castrée après injection de liquide folliculaire.

Keratinisation vaginale : oestrus, ponte ovulaire.

Contre-indications :

Toutes les bacilloses.

États dystrophiques précancéreux.

Lacassagne a démontré que chez la souris mâle issue de lignées cancéreuses, l'administration pendant plusieurs mois de benzoate d'oestradiol à fortes doses permettait l'obtention de l'adénocarcinome de la mamelle alors que le cancer ne se produit pas spontanément. Parenté des substances oestrogènes et cancérigènes (oestradiol et cholanthrène).

Les fibromes :

Moricard a montré que si l'on injecte à des cobayes des doses de l'ordre de 1000 γ de benzoate d'oestradiol par semaine, on obtient après plusieurs mois la production constante de fibromes au niveau de l'utérus et du péritoine.

Les endométriomes :

Les dystrophies mammaires, les mastopathies.

But d'une thérapeutique oestrogène :

Provoquer la morphogénèse de l'utérus, la sécrétion cervicale et le développement utérin. Aucune action sur l'ovaire — c'est une thérapeutique de substitution.

Doses pour provoquer une menstruation artificielle (femme jeune castrée) :

Benzoate d'oestradiol 30 mgr (6 injections de 5 mgr faites tous les 4 à 5 jours) : menstruation 7 jours après.

Dipropionate d'oestradiol 30 mgr (1 injection) : menstruation 15 à 20 jours après.

Diethylstilboestrol 20 à 30 mgr pendant 10 jours : menstruation 10 jours après.

Thérapeutique :

Troubles secondaires à la castration.

Troubles légers (bouffées de chaleur) 5 à 10 mgr de benzoate d'oestradiol par mois.

Troubles importants (atrophie vulvaire et vaginale) 30 à 50 mgr de benzoate d'oestradiol par mois.

En cas de prurit vulvaire, associer des pommades à la folliculine.

En cas d'adiposité (très difficile à traiter), associer la thyroxine.

Ménopause post-radiothérapique :

Si le traitement par rayons X a été fait pour fibrome, ne pas donner d'oestrogène, mais de la testostérone.

Si le traitement par rayons X a été fait pour une sciatique par exemple et s'il y a eu ménopause accessoire, donner des oestrogènes.

Ménopause naturelle :

Troubles légers neuro-végétatifs : 1 à 5 mgr de benzoate d'oestradiol par mois.

Troubles trophiques : 20 à 30 mgr de benzoate d'oestradiol par mois.

Aménorrhée :

Faire un diagnostic étiologique précis.

Éliminer la grossesse, la tuberculose, les avitaminoses.

5 à 10 mgr de benzoate d'oestradiol par mois.

C'est une thérapeutique additive qui n'est pas satisfaisante pour l'esprit. Il serait logique de commencer par un traitement hypophysaire (10 à 20 ampoules de gonadotrophine sérique).

Aménorrhée avec insuffisance de développement utérin : métrose de réceptivité. L'utérus ne répond pas aux doses oestrogènes normales sécrétées par l'ovaire.

25 à 30 mgr de benzoate d'oestradiol par mois pour obtenir un développement de l'utérus.

Aménorrhée avec surcharge folliculinique : pas d'oestrogène. Donner de la progestérone.

Méno-métrorragies : jamais de folliculine.

Retards pubertaires : éliminer l'hérédo-syphilis, la tuberculose.

1° Trouble de la fonction hypophysaire. Nanisme, métabolisme basal diminué, selle turcique petite ou de forme anormale.

Théoriquement, traitement gonadotrophique, plus traitement thyroïdien.

Actuellement (absence de produits hypophysaires en quantité suffisante) : benzoate d'oestradiol 15 à 30 mgr, plus thyroxine.

2° Trouble de la fonction ovarienne. Taille normale, métabolisme basal normal. Hypoplasie génitale. Développements pilaire et mammaire anormaux.

Théoriquement : traitement hypophysaire. Benzoate d'oestradiol : 5 à 10 mgr par mois.

3° Trouble de réceptivité utérine : hypoplasie utérine, associée à un développement normal des caractères sexuels secondaires. Benzoate d'oestradiol : 60 à 100 mgr par mois.

Blocage de la sécrétion lactée après l'accouchement.

5 milligrammes de benzoate d'oestradiol le deuxième jour.

1 milligramme les troisième et quatrième jours.

Chez l'Homme.

Cancer de la prostate.

Des résultats intéressants (on ne peut encore parler de guérison), ont été obtenus dans le traitement du cancer de la prostate par le Distilbène à la dose de 3 milligrammes par jour. La gynéconastie est un test pour équilibrer le traitement. On observerait aussi de bons résultats dans l'adénome prostatique (Couvelaire).

Clark et Vietz ont montré que l'épithélium normal, hyperplasique ou malin, de la prostate adulte, régresse dans son développement et son activité lorsque les substances androgènes sont considérablement réduites, soit par castration, soit par inactivation due à l'administration d'oestrogènes.

Ulcères gastriques et duodénaux.

La folliculine donne parfois de bons résultats, dans 50 p. 100 des cas environ (Korbsch). Ella agirait par l'action vaso-dilatatrice qu'elle exerce sur l'ensemble du réseau capillaire et provoquerait une prolifération de l'épithélium et des glandes gastriques. Son action est surtout nette sur le rythme des poussées douloureuses.

Schéma du traitement.

Première semaine : Six fois 1 milligramme de benzoate d'oestradiol, deux fois 25 milligrammes de propionate de testosterone.

Deuxième semaine : Cinq fois 1 milligramme de benzoate d'oestradiol, deux fois 25 milligrammes de propionate de testosterone.

Troisième semaine : Quatre fois 1 milligramme de benzoate d'oestradiol, deux fois 10 milligrammes de propionate de testostérone.

Quatrième semaine : Deux fois 10 milligrammes de propionate de testosterone.

Les injections d'hormone mâle ont pour but d'éviter les mastopathies dues à la congestion mammaire provoquée par la folliculine.

Il faut pratiquer plusieurs séries thérapeutiques successives.

HORMONOTHÉRAPIE PROGESTATIVE.

Mode d'administration :	*Rythme des injections :*
Voie intramusculaire ou s/cutanée	Tous les jours ou tous les 2 jours.
Voie buccale....................	Pregneninolone. Produit synthétique, active à des doses 5 à 10 fois supérieures à celles de la progestérone (200 à 400 mgr par cycle). Prix très élevé. Peut être androgène.

Moment des injections : deuxième partie du cycle menstruel.

Produits commerciaux :

Progestérone naturelle (unités physiologiques : Hormoflavéine Byla.
Progestérone synthétique 5 à 10 mgr Lutogyl Roussel. Lutocycline Ciba.

Contre-indications :

Tuberculoses.
Maladies graves.
Endométriomes.
Tous les cas de transformation déciduifo me de la muqueuse utérine.

Expérimentalement : réaction de Bouin et Ancel. Test de Corner et Allen. Technique de Clauberg.

Formation de dentelle utérine chez la lapine castrée 18 heures après le coït et maintien de la gestation chez la femelle gravide et castrée.

Dentelle utérine : utérus en période de corps jaune actif.

Pour que la progestérone agisse, il faut une folliculinisation préalable et actuelle de l'utérus. Bi-réceptivité conditionnelle.

Il faut des doses équilibrées en quantité et dans le temps : si on inverse l'action hormonale (progestérone plus oestrogène), on peut avoir la formation de polypes.

Si on injecte trop de folliculine, on empêche la formation de la dentelle utérine.

Une harmonie folliculine-lutéinique est donc indispensable pour réaliser un cycle menstruel normal. Lorsque cette harmonie est réalisée et Varangot estime qu'elle peut être formulée par un rapport de $\frac{\text{1 folliculine}}{\text{6 lutéine}}$ exprimé en milligrammes d'hormone cristallisée, la lutéine exerce une action complémentaire de l'activité folliculaire.

Par contre, si la proportion de lutéine augmente, l'excès lutéinique, peut-être en provoquant l'élimination de la folliculine, fait apparaître un antagonisme fonctionnel entre les deux hormones.

Utilisation thérapeutique :

Production d'une menstruation artificielle folliculino-lutéinique : 30 mgr de benzoate d'oestradiol plus 60 mgr de progestérone : menstruation (muqueuse prémenstruelle : glycogène, pas d'épines conjonctives);

30 mgr de benzoate d'oestradiol plus 90 mgr de progestérone : menstruation (muqueuse prémenstruelle : épines conjonctives).

L'action de la progestérone se produit en synergie avec l'action de l'oestrogène.

L'hémorragie se fait au moment de la chute hormonale (deux à trois jours après la fin du traitement).

Si la femme a un début de menstruation au cours du traitement, il faut arrêter le traitement sans quoi on risque d'arrêter l'hémorragie.

Indications :

Période pré-ménopausique :

Ménorragies, troubles neuro-végétatifs, adiposité :

Progestérone : 30 à 60 mgr (on peut avancer la ménopause).

Aménorrhée avec état folliculinique pré-menstruel :

Progestérone : 20 à 30 mgr.

Aménorrhée hyperhormonale des jeunes filles (Béclère) :

Progestérone : 10 à 20 mgr.

Dans ces aménorrhées, tout se passe comme si l'hypophyse dont le fonctionnement était bloqué par un taux anormalement élevé de folliculine, se trouvait dans l'impossibilité de déclencher la menstruation. La lutéine, provoquant une élimination de folliculine, libère l'hypophyse.

Dysménorrhée spasmodique des jeunes filles (Béclère) :

Progestérone : 30 mgr.

Agit sur le spasme de l'isthme et les contractions utérines.

Hyperménorrhée :

L'hypermenorrhée, caractérisée par des intervalles trop courts, est combattue par le traitement lutéinique commencé dès le quatorzième jour à la dose d'une ampoule de 5 milligrammes de progestérone tous les deux jours pendant huit jours.

Méno-métrorragies fonctionnelles :

Progestérone : 5 mgr par jour jusqu'à cessation de l'hémorragie.

Troubles de la nidation :

1° Stérilité :

Il faut d'abord rapporter la stérilité à une cause endocrinienne. Faire une biopsie de l'endomètre. Muqueuse utérine, état folliculinique. Il est probable qu'il n'y a pas eu de ponte ovulaire.

Muqueuse utérine : état folliculinique intermédiaire.

Il est probable qu'il y a eu ponte ovulaire, mais le corps jaune n'est pas assez actif.

Progestérone : 5 mgr. par jour dans les 10 jours qui précèdent les règles.

Muqueuse utérine : état folliculino-lutéinique.

Pas de progestérone.

Toutes les stérilités qui ont pu être traitées d'une façon favorable, étaient en stade folliculino-lutéinique spontanément ou après traitement.

2° Avortement :

a. Menace d'avortement. Traitement d'urgence :

Premier jour : 1, 2, 3 injections de 10 mgr de progestérone à répéter les jours suivants, tant que les accidents continuent.

Espacer ensuite : 3 injections par semaine, 2 injections par semaine, 1 injection par semaine, continuer le traitement jusqu'au quatrième mois.

b. Avortement à repétition :

Eliminer syphilis, causes locales.

Premier, deuxième mois : 20 à 30 mgr de progestérone par semaine.

Troisième et quatrième mois : 10 mgr.

Vers quatre mois et demi, faire de temps à autre 1 à 2 injections de 10 mgr de progestérone à l'époque presumée des règles.

La progestérone inhibe les contractions musculaires de l'utérus. S'oppose à l'action contractante de la folliculine.

THÉRAPEUTIQUE GONADOTROPE.

C'est l'hypophyse qui provoque le développement des glandes génitales. Les hormones gonadotrophiques, ou gonadotrophines, ont la propriete de provoquer chez l'animal impubère le developpement précoce des glandes génitales : en declenchant la sécrétion des hormones génitales, elle provoquent secondairement le développement des vésicules séminales et du pénis chez le mâle, le développement de l'utérus et du vagin chez la femelle.

Elles agissent sur le cycle menstruel, en provoquant le développement folliculaire, la ponte ovulaire (extrait A), le développement du corps jaune (extrait B).

Il y a trois groupes de gonadotrophines :

1° Les gonadotrophines hypophysaires vraies (extraits glandulaires A + B.

2° Les gonadotrophines urinaires ou choriales, extraites d'urine de femme enceinte, A — B.

3° Les gonadotrophines sériques, extraites du sérum de jument gravide, A + B.

Les extraits antehypophysaires ont aussi une activité galactogène (prélactine) et une activite thyréotrope (thyréotrophine).

Pas de formule chimique, pas de fabrication synthétique, uniquement biologique.

Le dosage se fait sur les souris femelles impubères, chez lesquelles on etudie l'ouverture vaginale, la kératinisation vaginale, les variations de poids de l'ovaire et de l'utérus.

L'étalon international est représenté par 0 mgr 1 d'un mélange d'extraits d'urine de femme enceinte réparti en comprimés de 10 mgr contenant 100 U. I.

Doses mensuelles : 4.000 à 20.000 U. I.

Voie d'administration : aucune action par voie buccale. Voie intramusculaire, vitesse de résorption rapide, injection quotidienne dans la période qui suit les règles avant l'ovulation. La voie intraveineuse a été utilisée en U. S. A., mais elle donne de l'hyperthermie, des frissons.

Produits commerciaux :

Gonadotrophine sérique A + B : Hormone-gonadotrope Roussel.

Gonadotrophine choriale A + B. : Antélobine Byla.

Gonadotrophine hypophysaire A + B : Gonadormone Byla.

Complexe thyréotrope : Thyréormone Byla.

Prolactine : Lactormone Byla.

Gonadotrophines choriales 9/10 : Anteparsine Gremy.

Gonadotrophines hypophysaires 1/10.

Indications thérapeutiques :

A. *Fillette.*

1° Retard pubertaire :

Eliminer l'hérédo-syphilis, la tuberculose, les troubles vitaminiques. Par l'étude des caractères sexuels secondaires, on arrive à faire le diagnostic de l'existence ou de l'absence de la fonction ovarienne ou de la fonction hypophysaire.

a. Troubles de la fonction ovarienne : hypoplasie génitale globale avec développement statural normal et métabolisme basal normal. Le développement pilaire et mammaire est normal.

Gonadotrophine 10.000 à 20.000 U. I. par mois en dix jours. Recommencer le mois suivant en associant 5 à 10 mgr de benzoate d'oestradiol.

b. Trouble de la fonction hypophysaire : le retard pubertaire s'accompagne d'autres symptômes que ceux qui touchent à la sphère génitale ou aux caractères sexuels secondaires. Il existe un nanisme, un métabolisme basal diminué, la selle turcique paraît petite, de forme anormale. Gonadotrophine, 10.000 à 20.000 U. I. par mois plus traitement thyroxinien.

Actuellement, en raison de l'impossibilité où l'on est d'avoir des hormones hypophysaires en quantité suffisante, le traitement le meilleur est de faire un traitement folliculinique assez intense (30 mgr mensuels) associé à la thyroxine (0 mgr 5 à 1 mgr suivant l'âge).

2° Aménorrhée secondaire chez des fillettes qui ont été réglées une ou deux fois :

Gonadotrophine, 5.000 à 10.000 U. I. par mois ou oestrogène plus thyroxine.

B. Femmes.

1° Aménorrhée d'origine endocrinienne : faire une biopsie endo-utérine.

a. Hypoplasie de la muqueuse utérine (diminution de l'action ovarienne).

Gonadotrophine, 5.000 à 10.000 U. I. par mois ou benzoate d'oestradiol, 5 à 10 mgr.

b. État folliculinique persistant (pas d'action de corps jaune).

Gonadotrophine, 10.000 à 20.000 U. I. par mois plus progestérone, 20 à 30 mgr.

c. État folliculinique intermédiaire (action insuffisante du corps jaune).

Gonadotrophine, 5.000 à 10.000 U. I. par mois.

d. État folliculino-lutéinique sans menstruation. Exceptionnel.

Aménorrhée après les accouchements, superinvolution utérine, utérus atrophique. Traitement gonadotrophique : 10.000 à 20.000 U. I. par mois.

2° Stérilité par trouble de la fonction ovarienne : traitement gonadotrophique pendant 4 à 5 mois, 5.000 à 15.000 U. I.

3° Ovaires en greffe vulvaire, si les greffes ne fonctionnent pas au bout de 4 à 6 mois, les activer par un traitement gonadotrophique. Gonadotrophine, 5.000 à 10.000 U. I. pendant 10 jours.

C. Ectopie testiculaire du garçon.

A l'âge de la puberté, si les testicules ne descendent pas spontanément, et s'ils sont perçus au palper, faire un traitement gonadotrophique. Gonadotrophine, 5.000 à 10.000 U. I. en dix jours pendant trois mois. On obtient souvent une descente testiculaire dans les trois ou quatre mois qui suivent le traitement.

D. Homme.

Le traitement de l'azoospermie avec les produits actuels n'a pas donné de résultat favorable.

HORMONOTHÉRAPIE TESTOSTÉRONIQUE.

Testostérone : hormone mâle.

Mais chez la femme, il y a aussi sécrétion de corps androgènes. On a isolé dans les urines de la femme des quantités de corps androgènes plus importantes en poids que la quantité d'oestrogènes, de même que chez

les étalons on trouve des quantités d'oestrogènes plus importantes que chez la jument non gravide.

Historique :

On savait depuis longtemps que la castration des enfants entraînait des troubles (eunuques) mais on ne connaissait pas les phénomènes de récupération par greffe.

Pesart, en 1911, a étudié la castration chez le coq. Il a observé la régression de la crête, du chant, de l'instinct combatif. Ces troubles apparaissent en quelques jours. Si on greffe un testicule, la crête reprend son état normal.

On a étudié ensuite la castration chez les mammifères. Chez le rat castré, il y a une régression considérable des vésicules séminales. Si on injecte des extraits testiculaires, elles reprennent leur forme normale.

Chez l'homme, il y a régression du pénis.

Bonin a montré qu'il y avait deux parties dans le testicule. La substance active est sécrétée par les cellules interstitielles. Greffée sur un animal castré, cette glande interstitielle donne les caractères sexuels secondaires.

Il restait à isoler une substance cristalline, pure, synthétisable.

En 1927, Mac Gee réalise les premiers extraits testiculaires lipoïdiques.

En 1931, Butenandt isola, à partir de 15 tonnes d'urine, 15 mgr d'une substance active sur la crête du chapon : l'androstérone. Mais cette substance a moins d'action sur les mammifères castrés que la glande interstitielle. On a ensuite isolé une substance voisine : la testostérone, qui a une activité analogue à l'extrait testiculaire. Elle est active à 20 γ sur la crête du chapon. Elle s'éliminerait sous forme d'androstérone et de transdéhydroandrostérone, celle-ci étant inactive.

Mais pour obtenir une régression totale des vésicules séminales, il faut faire en même temps une surrénalectomie. La surrénale aurait donc une sécrétion androgène. De la corticale, on a en effet isolé des substances très proches de l'androstérone. Les femmes porteuses d'une tumeur de la surrénale ont des caractères de virilisme.

Il existe un équilibre entre les substances oestrogènes et androgènes. Chez la femme, la quantité de substance androgène éliminée est inférieure à celle éliminée chez l'homme.

Les substances androgènes ont comme origine chez la femme : la cortico-surrénale et le corps jaune. Chez la lapine, la testostérone a des effets pseudogestatifs, mais on n'a jamais pu maintenir la gestation par la testostérone après ablation des deux ovaires.

Dérivés de la testostérone : les esters, propionates et acétates. Leur activité est comparable. Elle se répartit sur un espace de temps de vingt à vingt-cinq jours, alors que l'activité de la testostérone est de deux à trois jours. Cette action prolongée correspond à un phénomène de résorption ou de métabolisme intermédiaire.

Greffe cristalline : si on greffe un milligramme de testostérone, on a une action aussi étendue qu'avec l'injection de 1 mgr de propionate.

Mode d'administration : voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Rythme des injections : 2 injections par semaine.

Produits commerciaux :

Acétate de testostérone, 10 mgr, 40 mgr, Acétostérandryl Roussel.

Propionate de testostérone, 5 mgr, 10 mgr, 25 mgr, Stérandryl Roussel. 5 mgr, 10 mgr, Pérandrone Ciba.

Indications thérapeutiques :

1° *Chez la femme.*

Métrite hémorragique. Hémorragie des fibromes :

Testostérone, 60 à 80 mgr par mois, n'agit pas sur le fibrome.

Métrorragies intermenstruelles :

Testostérone, 20 à 30 mgr (résultats inconstants).

Dystrophies mammaires. Maladie kystique de Reclus : Testostérone, 40 mgr.

Résultats inconstants.

Persistance de la sécrétion lactée après grossesse :

Testostérone, 30 à 60 mgr (blocage de la sécrétion lactée).

Troubles préménopausiques (vertiges, céphalées, dépression psychique): Disparaissent avec la testostérone : 30 à 50 mgr.

Ménopause chirurgicale après hystérectomie pour néoplasme.

Traitement des troubles neuro-végétatifs, des troubles urinaires (pollakiurie, incontinence), de l'asthénie, du prurit vulvaire :

Testostérone, 40 à 80 mgr par mois.

Ménopause post-radiothérapique pour fibrome :

Testostérone, 30 à 60 mgr par mois.

2° *Chez l'enfant :*

Retards pubertaires, adiposo génitaux : la testostérone (200 à 300 mgr par mois) amène le développement du pénis, une modification de la topographie graisseuse, un accroissement de la taille, une augmentation de la force musculaire, des modifications psychiques et intellectuelles.

La testostérone n'a aucune action testiculaire. Elle ne fait pas migrer, ni augmenter le testicule. Ne pas l'employer dans la cryptorchidie, dans l'azoospermie.

3° *Chez l'homme :*

Impuissance :

a. Impuissance idiopathique, psychique, chez des individus apparemment bien constitués, avec fonction testiculaire existante (caractères sexuels secondaires normaux) : la testostérone n'a aucune action.

L'impuissance relève surtout d'un déséquilibre neuro-végétatif. Le problème de ces impuissances est extra-hormonal.

b. Impuissance secondaire à une insuffisance testiculaire : observation d'un homme âgé de 32 ans, ayant subi à l'âge de 10 ans une intervention pour ectopie testiculaire bilatérale, suivie de fonte purulente des testicules, eunuque, aucun caractère sexuel secondaire.

La testostérone a fait apparaître une activité génitale et des érections apparemment normales. En agissant sur l'apparition des caractères sexuels secondaires, la testostérone a influencé simultanément la fonction sexuelle.

Dystrophies génitales. Adénome prostatique : testostérone, 50 mgr par jour pendant 10 jours. Soulagement de la dysurie et de la pollakiurie. Amélioration notable de la moitié des cas de rétention incomplète.

Rétablissement de la miction volontaire dans 70 p. 100 des cas de rétention chronique complète.

La testostérone agit sur la contractilité vésicale, mais n'a aucune action sur l'adénome.

4° *Chez le vieillard :*

La testostérone donne une amélioration de l'état général et de l'asthénie. Injecter tous les deux jours une ampoule de Stérandryl à 25 milligrammes (4 injections). Consolider les résultats à l'aide de quatre injections de Stérandryl à 10 milligrammes par semaine.

Aux termes de cette étude de l'hormonothérapie sexuelle, quelques notions importantes à retenir :

L'hormone n'est pas forcément spécifique. Ce qui l'est c'est la réponse des organes récepteurs. Si ceux-ci ne réagissent pas, l'hormone risque de demeurer inefficace.

La sécrétion d'une hormone déterminée est liée au fonctionnement non seulement de la glande qui la produit, mais des autres glandes endocrines : c'est la régulation hormonale.

Cette régulation est elle-même dépendante du tonus sympathique et de l'état psychique : elle est neuro-hormonale et psycho-hormonale.

Enfin, l'opportunité de la cure hormonale ne peut être affirmée que sur un diagnostic précis, étayé sur des moyens cliniques et biologiques certains. C'est la condition du succès thérapeutique de cette science nouvelle.

II. BULLETIN CLINIQUE.

TRAITEMENT DES URÉTRITES CHRONIQUES PAR MASSAGES SUR BÉNIQUÉ-LAVEUR. À PROPOS DE 60 OBSERVATIONS

Médecin Principal A. HÉBRAUD.

Nous avons publié en 1936[1] trois premières observations d'urétrites chroniques traitées au moyen de notre béniqué-laveur dont description et photographie furent alors données. Depuis lors, au cours de nos divers embarquements et dans les hôpitaux de Brest et de Rochefort[2], nous avons poursuivi la même méthode. C'est ainsi que nous pouvons apporter aujourd'hui les résultats de soixante observations.

L'instrument : c'est un béniqué tubulaire, fermé à son extrémité vésicale et perforé de nombreux petits trous sur une portion de sa surface. Les calibres usités sont les n° 35, 40, 45, 50, 55 et 60.

Technique du traitement : Après divers essais d'antiseptiques externes (microlyse, protargol, permanganate), nous sommes restés fidèles à l'oxycyanure qui est un excellent antiseptique et d'un maniement très propre. On l'utilisera tiède, à 40°, et au taux de 1 p. 2.000. Il faudra commencer par faire la toilette du gland, puis suivra un lavage de l'urètre. Après l'introduction du béniqué

---

(1) A. Hébraud. — *Arch. de Médecine navale*, 1er trimestre 1936, T. 126, p. 110 à 115.

(2) À Brest, dans le service de M. le Médecin principal Masure, à Rochefort, dans le service de M. le Médecin principal Godal. Nous nous faisons un devoir de les remercier ici de leur très aimable accueil.

laveur, qui ne fera qu'une dilatation moyenne et qui sera passé avec délicatesse, on commencera à envoyer l'oxycyanure avec le bock placé à 80 centimètres ou 1 mètre au-dessus de la table. Tandis que l'antiseptique s'écoule, il faut masser l'urètre avec la pulpe digitale. Nous insistons sur ce temps. Le massage doit être fait scrupuleusement et sans brutalité. L'urètre est susceptible, surtout quand il est malade. On ne doit jamais le malmener. Il faut surtout masser les «grains de plomb» symptomatiques de littrite; on les sent rouler sous le doigt et se résorber partiellement au cours du massage. D'une séance à l'autre on les voit fondre. Nous pensons qu'un massage systématique de la prostate est également précieux.

Aussi, les différents temps du traitement seront-ils :

1° Massage de prostate (après réplétion vésicale d'oxycyanure 1 à 2.000);

2° Miction; lavage de l'urètre à la canule de Janet;

3° Introduction du béniqué-laveur;

4° Massage de l'urètre et irrigation.

Mode d'action du traitement.

L'effet du massage sur béniqué-laveur est multiple; nous considérerons l'effet «béniqué», l'effet «laveur», le massage.

a. Le béniqué-laveur en tant que «béniqué» agit par :

dilatation;

déplissement de la muqueuse (préparant «l'effet laveur»).

b. Le béniqué-laveur en tant que «laveur» agit par :

antisepsie locale (l'antiseptique étant projeté perpendiculairement à la muqueuse *déplissée*);

nettoyage mécanique des culs de sac glandulaires;

— massage de la muqueuse par les jets filiformes multiples.

c. Le massage digital sur le «béniqué-laveur» agit par :

— expression des culs de sac et des glandes de Littre;

effet de massage proprement dit (afflux sanguin, phagocytose).

Faisons remarquer :

1° Que toutes ces actions diverses sont simultanées, dilatation, lavage, massage, et que l'une complète l'autre.

2° Que tout cela se fait d'une façon absolument non traumatisante. Combien de fois les bons résultats acquis par d'autres méthodes sont compromis par la barbarie des instruments employés. Une brûlure par un antiseptique trop énergique, une érosion de l'urètre, et voici l'écoulement qui reprend, les filaments familiers qui s'installent à nouveau, pour aboutir en fin de compte à ces urètres épidermisés qui suinteront toujours ou à des rétrécissements.

Indications du traitement.

Peut-on dire que toutes les urétrites chroniques sont justiciables du traitement? Nous croyons que oui, si l'on entend bien le terme *d'urétrite chronique; c'est-à-dire les cas de littrite et d'infiltration diffuse avec écoulement bien stabilisé sans espoir d'amélioration proche après le troisième mois d'une gonococcie* et l'on aura encore à traiter l'immense majorité des urétrites chroniques. Les littrites et infiltrations bénéficieront du béniqué-laveur.

Dans nos soixante observations d'urétrites chroniques, l'urétrite la plus récente datait de trois mois, la plus ancienne de treize ans et l'ancienneté moyenne était d'un an. (Mise à part une urétrite non gonococcique datant d'un mois : obs. 57.)

Toutes, sauf cinq, avaient présenté du gonocoque lorsqu'elles étaient en période aiguë. Il y avait encore de rares gonocoques visibles dans quelques cas, mais l'aspect de l'étalement était celui de l'urétrite chronique avec cellules épithéliales, macrophages, polynucléaires, diplocoques prenant le Gram et de-ci de-là, quelques cocci Gram négatifs, extracellulaires. Cette formule autorise à commencer un traitement.

Quant aux formes cliniques, toutes ces urétrites étaient à base d'infiltration molle diffuse ou de littrite ou des deux combinées. Il y avait neuf fois des rétrécissements associés et quinze fois de la prostatite chronique.

Toutes, c'est-à-dire soixante urétrites, ont été traitées par massage sur béniqué-laveur et ont été taries sauf huit.

Nous analyserons plus loin ces huit cas qui comprennent cinq échecs et trois améliorations.

Contre-indications.

Il faut éliminer naturellement les malades présentant des complications ou des à-côtés d'allure aiguë, de la cystite.

Mais la contre-indication capitale, c'est le cas où le malade présente un écoulement à formule de suppuration aiguë. Lorsque nous avons eu des échecs ou des complications, il y avait eu des gonocoques présents dès le début du traitement ou qui réapparurent au cours du traitement.

Ainsi : l'observation 44 (Pers.) Alt., quartier-maître du *Tourville*, a une urétrite gonococcique aiguë. Trois mois après le début l'écoulement persiste mais l'on n'y trouve pas de gonos. Il y a une goutte matinale, des filaments urinaires très nombreux correspondant à de la littrite et à de l'infiltration diffuse de l'urètre pénien. La prostate est normale. On commence le traitement. A la quatrième séance, la goutte est supprimée puis apparaît une légère pyurie. Après la cinquième séance, la goutte réapparaît et *elle contient des gonocoques*. Nous avons alors le tort de nous entêter et de faire une sixième et une septième séances. Après quoi, cystite légère, puis fistulette périnéale avec émission de pus à gonocoques. Mise à plat de la fistule qui guérit bien. Puis le malade est perdu de vue.

L'observation 57, Bou (D[rs] Baquet et Yves Hébrand) nous montre le cas d'un malade ayant une sixième urétrite gonococcique. Le gonocoque réapparaît dans

l'écoulement après huit séances, et le traitement est suspendu à juste titre. Dans un pareil cas, il faut reprendre l'urétrite comme une gonococcie au début (sulfamides-lavages), quitte à saisir le béniqué-laveur si l'écoulement revient au type chronique sans gonocoques et s'éternise.

D'autres essais que nous ne mentionnons pas dans notre tableau (deux essais personnels et deux des D[rs] Baquet et Yves Hebraud), nous ont prouvé qu'un traitement très précocement entrepris n'aboutissait qu'à une recrudescence de l'écoulement et à une augmentation du nombre des gonocoques.

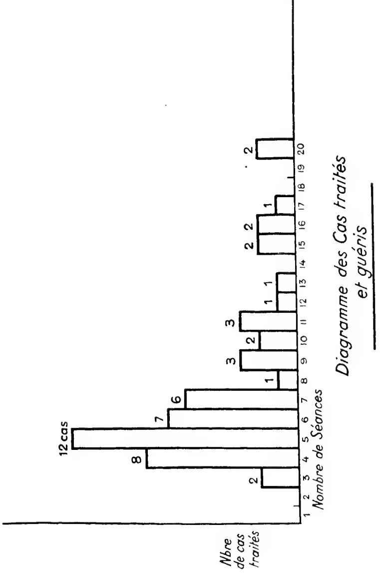
Conduite du traitement.

On fait en principe deux séances par semaine. Mais cela est fonction de la façon dont le traitement est supporté. La première séance sera courte. On n'insistera pas trop sur le temps du massage. Il faudra prévenir le patient qu'elle sera suivie le soir d'une irritation du canal et le lendemain matin d'une augmentation légère du volume habituel de la goutte. La deuxième séance se fera trois jours après, normalement : toutes les fois, on interrogera le malade sur ses réactions, l'évolution de la goutte et surtout on examinera les filaments dans les urines du réveil. Muni de ces renseignements et ayant pour ligne de conduite la douceur, on sera toujours prêt à adapter la durée de la séance aux réactions provoquées par la séance précédente.

Par exemple, le moindre signe d'irritation du col de la vessie fera ajourner le traitement. D'ailleurs, les cystites sont rares et sur environ quatre cent cinquante séances de traitement, nous n'avons observé que trois réactions cystiques ayant duré deux à huit jours.

Nous avons dit qu'il fallait être doux ; il faut encore être *persévérant* et ne pas croire le malade guéri dès la deuxième ou troisième séance parce que la goutte a déjà disparu. Il est nécessaire de toujours observer les urines du matin où l'on découvrira de lourds filaments. Ces filaments diminuant, il reste quelques menus grumeaux et des virgules. Enfin, les urines sont bien claires. Il faudra encore une ou deux séances de sécurité pour bien asseoir la guérison. C'est pourquoi, dans nos dernières observations, le nombre de séances nécessaires pour obtenir la guérison paraît plus grand. En fait, nous avons préféré faire plus que pas assez. Ainsi, l'observation 28, Del (service du D[r] Godal) : Soldat originaire de Pondichéry a commencé une urétrite gonococcique le 12 mai 1936. Nous le voyons le 3 septembre 1936. Il présente un écoulement matinal, purulent, sans gonocoques visibles à l'examen direct ; la prostate est un peu douloureuse. L'urètre infiltré. Traitement : quatre séances, les 3, 7, 10 et 14 septembre. La goutte cesse après la première séance et les filaments ont disparu dès la deuxième séance. Nous faisons néanmoins deux séances supplémentaires à titre de sécurité. Les urines sont toujours limpides un mois après.

Dans ce cas favorable où la guérison fut très rapide, nous avons cependant fait revenir le malade deux fois de plus qu'il n'eût pu paraître nécessaire au premier abord.



Résultats.

Sous l'influence du traitement, l'écoulement diminue, puis cesse; les urines du réveil présentent encore des filaments qui se raréfient, puis disparaissent. Les échecs complets sont rares (5 sur 60 obs.).

En passant, signalons le bienfait particulier apporté au psychisme et par contre-coup à l'état général de certains malades chez lesquels se rencontrent

de véritables neurasthénies génitales. Leur moral et leur poids suivent les fluctuations de l'écoulement. Un de nos malades (obs. 4), adressé par notre regretté camarade, le Dr Tarello, avec le billet : «sujet à moral très atteint, désespère de voir un jour la fin de son cauchemar», regagna 4 kilogrammes pendant les trois semaines de traitement.

Il a fallu une moyenne de sept séances par malade. Les nombres extrêmes de séances nécessaires pour entraîner une guérison ont été au minimum de trois et au maximum de vingt. En faisant un graphique de la répartition des cas de guérison, en fonction du nombre des séances, on voit que quatre à sept séances suffisent trois fois sur cinq.

La durée du traitement a comme valeurs extrêmes : minimum, une et maximum dix semaines. *La durée moyenne est de deux à trois semaines.*

Voici un résumé de nos résultats :

1° *Guérisons contrôlées plus d'un mois après la fin du traitement :*

Littrite et infiltration diffuse..................	17 cas.
Littrite et prostatite..........................	7 —
Littrite et rétrécissement.....................	1 —
Littrite, rétrécissement et prostatite chronique.	4 —
Total.........................	29 cas.

2° *Guérisons non contrôlées un mois après la cessation des soins :* pas d'écoulement ni de filaments après la fin du traitement, mais les sujets n'ont pu être retrouvés pour contrôle :

Littrite et infiltration diffuse..................	12 cas.
Littrite et prostatite..........................	2 —
Littrite et rétrécissement.....................	4 —
Littrite, rétrécissement et prostatite chronique...	1 —
Total.........................	19 cas.

3° *Améliorations :* observations 8, 9, 12, 14, 24, 29, 52.

Pour les cas nos 8, 9, 12, 14, 24, une fois améliorés, le traitement fut interrompu pour des causes extérieures avant que la guérison clinique fût constatée.

Les cas 29-52 récidivèrent après un asséchement momentané tout en demeurant améliorés par rapport à ce qu'ils étaient avant tout traitement.

Observation 29 : urétrite vieille de treize ans, urètre épidermisé tari après vingt séances, recommença à couler un mois après.

Observation 52 : littrite tarie après cinq séances, récidive huit jours après. On fait alors une série de douze séances : guérison.

4° *Échecs :* observations 43, 44, 45, 54, 57. Total : 5.

Il faut y ajouter quatre essais faits sur des urétrites récentes ayant une formule de suppuration d'urétrite aiguë gonococcique. Nous ne mentionnons pas ces quatre derniers cas dans notre statistique car ils ne répondent pas aux indications de traitement posées ci-dessus.

Analyse des échecs : observation 43 : urétrite non gonococcique fut améliorée par six séances; le traitement interrompu, l'écoulement récidiva.

Observation 44. Alt. : urétrite compliquée de fistule périnéale et de cystite par suite de la continuation du traitement en dépit d'une réapparition du gonocoque.

Observation 45 : urétrite chronique traitée par deux séances, après quoi cystite légère, traitement abandonné par le malade.

Observation 54 : cas douteux : récidive un mois après guérison ou bien nouvelle contamination (?).

Observation 57 : sixième urétrite gono. Non tarie après huit séances, réapparition du gonocoque.

Puisque nous avons parlé de guérison, il faut bien avouer qu'en matière d'urétrite chronique, on ne pourra jamais parler que de guérison présumée. Nous pensons que l'examen *systématique et longtemps poursuivi* des urines peut seul donner des résultats suffisamment sérieux pour satisfaire le clinicien. Des urines matinales qui se maintiennent parfaitement limpides apportent bien la preuve qu'elles ont traversé un canal en bon état. C'est un test de guérison pratiquement très suffisant.

L'épreuve de la bière a des inconvénients. Pourquoi chercher à réveiller un écoulement alors que la guérison est presque acquise et risquer de remettre tout en question? Mieux vaut conseiller au malade un retour progressif à la vie normale, sans excès pendant les premiers mois. Malgré les conseils, les excès se produiront un jour ou l'autre. Qu'on les remette donc au plus tard possible. Ils constitueront une «épreuve de la bière» sous une forme ou sous une autre, mais *reculée*, alors que la guérison sera mieux consolidée. C'est à ce moment que l'épreuve aura toute sa valeur et aucun de ses inconvénients.

Quant à la spermoculture, c'est un test de guérison de prostatite ou de spermocystite et non d'urétrite.

Urétrite chronique et sulfamides.

L'introduction des sulfamides dans la thérapeutique antigonococcique n'a pas fait disparaître la perspective de rencontrer encore des urétrites chroniques.

Les pourcentages de guérisons définitives d'urétrites aiguës sont à peu près semblables dans les nombreuses publications parues depuis quelques années. Les plus optimistes pourcentages accusent 10 p. 100 d'échecs et les urétrites aiguës qui ont résisté à une première série de sulfamides, résistent en général aux séries ultérieures. Ce sont nos futurs «béniquables».

C'est à peu près le taux que nous fournissaient les anciennes méthodes de traitement par lavages.

D'autre part, les sulfamides peuvent être précieux, à titre prophylactique en ce qui nous concerne ici pour empêcher la réapparition possible du gonocoque au cours du traitement par béniqué-laveur. Et nous estimons que nous aurions diminué de nombre nos quelques échecs, si, conjointement au traitement par béniqué-laveur nous avions administré systématiquement des sulfamides.

TABLEAU RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS D'URÉTRITES CHRONIQUES TRAITÉES PAR MASSAGES SUR BÉNIQUÉS-LAVEURS

								EXAMEN				TRAITEMENT				
N° DES OBSERVATIONS.	NOM DU MALADE.	QUALITÉ.	SERVICE.	ORIGINE DE L'OBSERVATION.	DATE DE DÉBUT DU TRAITEMENT PAR B. L.	NATURE DE L'URÉTRITE.	ANCIENNETÉ DE L'URÉTRITE AU 1er JOUR DU TRAITEMENT.	ÉCOULEMENT : SON IMPORTANCE.	LITTRITE ET INFILTRATION DIFFUSE.	RÉTRÉCISSEMENTS.	PROSTATITE CHRONIQUE.	DURÉE DU TRAITEMENT PAR B. L.	NOMBRE TOTAL DE SÉANCES.	RÉSULTAT SUR L'ÉCOULEMENT.	RÉSULTATS ÉLOIGNÉS : FILAMENTS.	OBSERVATIONS.
1	Co...	Mat. méc	Brazza	Personnelle.	9-11-34	Gono.	9 mois.	+	+ +	+	+	14 jours.	4	Tari après 1 séance.	0	
2	Les...	Mat.-élec.	Brazza	Id	30-10-34	Id.	5 mois.	+	+	0	0	20 jours.	6	Tari après 2 séances	0	
3	Ell...	Matelot	Regulus	Doct' Bluteau et Hébraud	30-11-34	Id.	4 mois.	+	+ +	0	0	7 jours.	4	Tari après 2 séances.	?	N'a pas été revu.
4	Mal...	Matelot chef.	Duguay-Trouin.	Doct' Tarello et Hébraud.	11-6-35	Id.	4 mois.	+	+	+	+	3 semaines.	3	Tari après 3 séances.	?	Malade atteint de neurasthénie génitale qui disparaît au cours du traitement. — N'a pas été revu.
5	X...	Médecin.		Personnelle.	1-7-35	Id	4 ans.	+	+	0	0	4 semaines.	5	Tari après 2 séances.	0	C'est une 3e urétrite gono.
6	Gue...	Quartier-maître	Lorraine.	Id	5-7-35	Id	8 mois	+	+	0	0	19 jours.	4	Tari après 3 séances.	0	
7	Cor...	Matelot.		Doct' Tarello et Hébraud	9-7-35	Id.	3 mois.	+	+	0	0	24 jours	5	Tari après 3 séances.	0	
8	Wad...	Matelot.	Lorraine.	Personnelle	30-7-85	Id.	8 mois.	+	+	0	0	2 semaines.	[illegible]	Écoulement très diminué.	?	Traitement interrompu par permission libérable.
9	Buy...	Sergent.	Hôpital Brest.	Doct' Masure et Hébraud	10-7-35	Id.	4 a., 6 m.	+	+ +	0	0	2 semaines.	5	Tari après 5 séances.	q.q. filam'ts	Traitement interrompu pour raisons militaires.
10	Le G...	Matelot.	Id.	Doct' Masure et Hébraud.	20-7-35	Id.	5 mois.	+	+	0	+	11 jours.	4	Tari après 1 séance	0	
11	Fa...	Sergent.	Id	Doct' Masure et Hébraud.	17-7-35	Id.	15 mois.	+	+ +	0	0	22 jours.	7	Tari.	?	
12	Gle...	Matelot.	Id	Doct' Masure et Hébraud	24-7-35	Id.	16 mois.	+ +	+ +	0	0	15 jours.	4	Très amélioré.	?	Traitement interrompu.
13	Bod...	Matelot	Id	Doct' Masure et Hébraud	24-7-39	Id.	21 mois.	+	+ +	0	0	40 jours.	13	Tari.	0	
14	Pris...	Quartier-m.	Id	Doct' Masure et Hébraud.	20-8-35	Id.	24 mois.	+ +	+ +	0	+	10 jours.	4	Amélioré.	?	
15	M...	Officier.	X	Dr Mevel et Hébraud.	2-8-35	Id.	6 mois.	+	+ +	0	0	12 jours.	5	Tari	0	
16	Maz...	Matelot	Lorraine.	Doct' Soubigou et Hébraud.	8-8-35	Id.	24 mois.	+ +	+	0	0	12 jours.	5	Id	0	
17	Bri...	Matelot.	Id	Personnelle	8-8-35	Id.	2 mois	+ +	+ +	0	+	27 jours.	7	Id	0	
18	Duq...	Ouvrier.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud	14-11-35	Staphylo.	4 mois.	+ +	+	+	+	23 jours.	9	Id.	0	Réaction cystique au cours du traitement
19	Per...	Soldat	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud.	9-1-36	Gono.	4 ans.	+ +	+ +	0	+	64 jours.	11	Id	0	
20	Ker...	Quartier-m.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud	14-1-36	Id	31 mois.	+	+	+ +	0	49 jours.	17	Id	?	
21	Sel...	Quartier-m.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud	4-3-36	Id	3 mois.	+ +	+	0	0	20 jours.	7	Id.	0	
22	Par...	Sergent.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud	12-2-36	Id.	7 mois.	+	+	0	+	10 jours.	4	Id	0	
23	Ner...	Soldat.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud.	31-1-36	Id.	5 mois.	+ +	+	0	+ +	60 jours.	20	Id.	?	
24	Ver...	Caporal	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud.	4-3-36	Id	3 mois.	+	+	0	0	36 jours.	11	Amélioré.	?	Traitement abandonné.
25	Far...	Matelot.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud.	9-5-36	Id.	4 mois.	+	+ +	0	+	18 jours.	5	Tari.	0	C'est une 2e urétrite.
26	Gro...	Quartier-m.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hébraud	11-4-36	Id	25 mois.	+	+ +	0	+	65 jours.	16	Id	0	

TABLEAU RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS D'URÉTRITES CHRONIQUES
TRAITÉES PAR MASSAGES SUR BÉNIQUÉS-LAVEURS (SUITE).

N° des observations.	Nom du malade.	Qualité.	Service.	Origine de l'observation.	Date de début du traitement par B. L.	Nature de l'urétrite.	Ancienneté de l'urétrite au 1er jour du traitement.	EXAMEN. Écoulement : son importance.	Littrite et infiltration diffuse.	Rétrécissements.	Prostatite chronique.	TRAITEMENT. Durée du traitement par B. L.	Nombre total de séances.	Résultat sur l'écoulement.	Résultats éloignés : filaments.	OBSERVATIONS.
27	Ran...	Caporal	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hebraud.	8-8-36	Gono	16 mois.	+	+	+	+	51 jours.	9	Tari.	0	Caporal malgache.
28	Del...	Soldat.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hebraud	3-9-36	Id	4 mois.	+	+	0	0	14 jours.	4	Id.	0	Soldat indou.
29	God...	Second m.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hebraud.	17-9-36	?	13 ans.	+ +	+	0	0	3 mois.	20	Id.	Amélioré.	Récidiva : Urètre épidermisé.
30	Iv...	Second-m.	Hôpital Rochefort.	Doct' Godal et Hebraud	30-9-36	Gono.	6 mois.	+	+	+ +	0	18 jours.	6	Id.	?	
31	Man...	Matelot	Hôpital Brest	Doct' Masure	1935	Id	4 mois	+ +	+	0	0	?	15	Id.	?	
32	Lou...	Matelot.	Id.	Id	1936	Id	3 mois.	+	+	0	0	?	10	Id	?	
33	Pel...	Matelot.	Id.	Id.	1936	Staphylo.	?	+	+	0	0		9	Id.	?	
34	Bar...	Matelot.	Id.	Id	1936	Gono	4 mois	+	+	0	0	18 jours	6	Id	?	
35	Lau...	Matelot	Id	Id	1936	Id	6 mois.	+ +	+	0	0	18 jours	6	Id.	?	
36	Ker...	Ouvrier	Id.	Id	1936	Id	9 mois	+ +	+	0	0	18 jours.	6	Id.	?	
37	X...	Officier	Id	Id	1936	Id	?	+ +	+	0	0	18 jours.	6	Id.	0	
38	X...	Fonctionn^re.	Id.	Id	1936	Id	24 mois	+	+		0	?	15	Id.	?	
39	X...	Étudiant.	Id	Id	1936	Id	18 mois	+	+	0	0		10	Id.	?	
40	De...	Sergent.	Hôpital Rochefort	Personnelle	7-5-37	Id	7 mois.	+	+	0	0	30 jours.	11	Id.	0	
41	X...	Docteur	X	Auto-observation communiquée	7-36	Id	24 mois.	+	+	0		60 jours	16	Id.	0	C'est une 2e urétrite. — Mariage après traitement.
42	Bev...	Matelot.	Tourville	Personnelle	7-10-37	Id	15 mois.	+	+		0	17 jours.	6	Id	?	C'est une 2e urétrite.
43	Bel...	Quartier m.	Id.	Id.	31-1-38	Non gono.	1 mois.	+	+			10 jours	6	Très amélioré.	+	Récidive : échec.
44	Alt...	Quartier m.	Id.	Id	20-10-37	Id	4 mois.	+	+ +		0	2 mois	7	Amélioré.	⟶	Cystite et fistulette périnéale : échec.
45	Lav...	Quartier m.	Id	Id	17-6-38	Id.	3 ans	+	+ +	0	0	3 jours.	2	Non amélioré.	⟶	Cystite.
46	Mal...	Matelot.	Id	Id	10-6-38	Id	16 mois.	+	+	0	0	19 jours	5	Tari.	?	
47	Mor...	Matelot	Id	Id	7-5-38	Id	12 mois	+	+	0	0	22 jours	7	Id	?	
48	Ger...	Quartier m	Id.	Id	9-5-38	Id.	3 mois	+	+	0	0	14 jours.	5	Id.	0	
49	Man...	Matelot	Jeanne-d'Arc.	Id	28-11-38	Id	6 mois.	+	+	0	0	24 jours.	5	Id.	0	
50	Bo...	Matelot.	Id.	Id.	6-6-39	Id	15 mois.	+	+	0	0	6 jours.	2	Id.	0	
51	Gou...	Matelot.	Duguay-Trouin	Doct' Baquet et Y. Hebraud.	6-7-38	Id	5 mois	+	+	0	+	17 jours.	5	Id.	0	
52	Mil...	Matelot	Duguay-Trouin	Doct' Baquet et Y. Hebraud.	5-7-38	Id.	5 mois	+	+	0	0	30 jours.	5	Diminué.	⟶	Récidive 8 jours après, voir l'observation suivante.
53	Mil...	Id.	Duguay-Trouin.		20-10-38	Id	10 mois	+	+	0	0	53 jours.	12	Tari.	0	Guérison maintenue
54	Le P...	Quartier m.	Duguay-Trouin.	Doct' Baquet et Y. Hebraud	6-?-38	Id	3 mois.	+	+	0	0	15 jours.	5	Id.	⟶	Récidive 1 mois après, ou bien nouvelle contamination ?
55	Le P...	Id	Duguay-Trouin.		7-11-38	Id.	9 mois.	+	+	0	0	40 jours.	8	Id.	0	Petit suintement pendant 8 jours, six mois après ?.
56	Pu...	Matelot	Duguay-Trouin	Doct' Baquet et Y. Hebraud.	13-5-38	Id	3 mois.	+	+	0	0	17 jours.	4	Id.	[illegible]	
57	Bou...	Matelot.	Duguay-Trouin	Doct' Baquet et Y. Hebraud	31-5-38	Id	4 mois	+	+			8 jours.	8	Non tari.	⟶	6e urétrite gono. — Échec. — Persistance de gono.
58	Mau...	Quartier-m.	Duguay-Trouin	Doct' Baquet et Y. Hebraud.	11-9-38	?	1 mois.	Uré-	thrite subaiguë.			50 jours	11	Tari.	?	
59	Gar...	Quartier m.	Duguay-Trouin	Doct' Baquet et Y. Hebraud	17-10-38	Id	Très ancien.	+ +				? jours.	4	Id	0	
60	No...	Quartier-m.	Balny.	D' Yves Hebraud.	18-6-39	Id	5 ans.	+ +		0		18 jours	7	Id	0	

TABLEAU-RÉSUMÉ DE SOIXANTE OBSERVATIONS.

Dans ce tableau-résumé, nous avons employé l'indication *«tari»* dans la colonne des résultats immédiats et ce en parlant de l'écoulement, de préférence au terme «guérie» s'appliquant à l'urétrite puisque, comme nous le disions plus haut, il serait bien présomptueux d'affirmer la guérison d'une façon absolue. Il va sans dire que la disparition de l'écoulement est survenue toujours bien avant la fin de la série des séances et que nous n'avons tenu quitte notre patient que si les urines étaient tout à fait louables.

La colonne des résultats éloignés est malheureusement incomplète. Plusieurs de nos malades sont venus un mois à peine avant leur retour à la vie civile, demandant d'être débarrassés au plus vite de leur goutte militaire. D'autres, du fait de leur service, ont interrompu le traitement, ou bien, une fois traités, n'ont plus donné de leurs nouvelles.

Dans la colonne *des résultats éloignés*, vingt-sept fois nous avons porté le chiffre *zéro*. C'est-à-dire que nous avons pu contrôler que l'urètre était toujours en bon état *un mois au moins après la cessation des soins*. Il n'y avait pas de filaments dans les urines.

Les cas pour lesquels figure un point d'interrogation n'ont pu être vérifiés. Nous sommes cependant en droit de penser qu'un bien petit nombre d'entre eux a récidivé puisque sur tous ceux qui ont été vérifiés, cinq seulement ont vu réapparaître un écoulement.

LA FIÈVRE À PHLEBOTOMES DANS LA RÉGION TOULONNAISE

PAR LE MÉDECIN PRINCIPAL ANDRÉ ET LE MÉDECIN DE 1RE CLASSE BOURGAIN.

L'occasion est fréquemment donnée aux médecins d'observer des états fébriles bénins pour lesquels la nomenclature militaire réserve précieusement le terme de courbature fébrile et le n° 95. Il est évident que sous cette appellation se rangent des cas disparates. Leur étude plus poussée permettrait parfois de dépister certaines maladies spécifiques et de mettre une étiquette précise sur des cas que, par paresse intellectuelle, on englobe volontiers dans un groupe confus.

En hiver, la grippe revendique nombre de ces cas. En été, dans le Midi de la France, de nombreuses «courbatures fébriles», baptisées souvent «grippes d'été» sont en réalité des fièvres à phlebotomes ou fièvres de trois jours, caractérisées cliniquement, biologiquement, épidémiologiquement.

Pendant l'année 1934, nous avons observé de juin à octobre une vingtaine de cas de ces fièvres à phlébotomes que l'on observait surtout, autrefois, sur le littoral méditerranéen de l'Italie, de la Dalmatie, de la Grèce, mais qui paraissent être apparues dans la région de Montpellier en 1935 (Janbon).

A Toulon, le tableau clinique était le suivant :

Début brusque par courbatures et fièvre à 39° ou 40°. Puis céphalée sus-orbitaire intense, myalgies, état saburral (anorexie, nausées ou vomissements, constipation ou diarrhée). Faciès congestif, conjonctives injectées, éruption localisée aux parties découvertes et due aux piqûres des phlébotomes, bradycardie relative, réaction méningée fréquente, diminution des réflexes rotuliens et achilléens. Au troisième ou quatrième jour, la température redevient normale mais une asthénie accusée persiste.

Le syndrome biologique de la maladie présente un puissant intérêt car, de façon quasi constante, même dans les cas où la raideur était absente, la ponction lombaire nous a permis de mettre en évidence une réaction méningée. Sur la fin de l'épidémie, nous étions même conduits à pratiquer systématiquement la ponction lombaire de tous les entrants pour «courbature fébrile». Comme résultats, liquide céphalo-rachidien hypertendu (50 à 65 au Claude) tendance à la dissociation albumino-cytologique (35 à 50 cellules en moyenne pour 0,30 à 0,45 d'albumine), sucre diminué.

Ce syndrome biologique autorise à penser à la localisation possible du virus de la fièvre à phlébotomes sur la moelle épinière et à poursuivre des expériences d'inoculation du liquide céphalo-rachidien. Il sera intéressant, cette année, de reprendre l'étude de la maladie en partant de l'hypothèse d'une affection à virus neurotrope.

Retenons aussi la fréquence de l'urobilinurie, allant probablement de pair avec l'état saburral des voies digestives et peut-être avec l'asthénie de la convalescence. Pour explorer davantage la fonction hépatique, nous avons utilisé une épreuve facile à réaliser, l'épreuve de la diurèse provoquée, mais sans résultats bien probants.

L'enquête épidémiologique a montré que les sujets atteints provenaient de quartiers excentriques (Saint-Mandrier-Arènes) et a permis de situer des locaux plus particulièrement infestés (tel un garage au Champ de Mars où plusieurs phlébotomes furent capturés).

Jusqu'en 1944, Toulon ne paraissait pas abriter beaucoup de phlébotomes. Un seul y avait été identifié, le P. *perniciosus* Newstead, 1911 (*Bull. Soc. path. exotique*, 1937, Le Chuiton, Le Gac et Pennanéac'h). Or, des recherches faites par l'un d'entre nous (Bourgain, *Bull. Soc. path. exotique*, 1945), il résulte qu'il existe à Toulon non seulement l'espèce *perniciosus* (dont nous avons capturé 14 exemplaires) mais aussi le P. *papatasi* Scopoli (1 exemplaire mâle capturé en octobre au Quartier Sainte-Anne) et surtout le P. (Brumptius) *parroti* qui paraît l'espèce dominante (82 individus capturés du 14 au 25 juillet aux Darboussèdes).

Il semble donc que le domaine géographique des phlébotomes soit en train de s'élargir. Doit-on en voir la raison dans les événements de guerre qui ont accumulé les ruines? Car «les phlébotomes aiment les ruines» et l'on conçoit qu'ils aient émigré des zones caillouteuses vers les bâtisses écroulées de la ville.

P. papatasi a été incriminé comme vecteur spécifique de la maladie, mais il est

probable que tous les phlébotomes qui piquent l'homme sont capables de transmettre le virus, et il est logique de soupçonner une relation de cause à effet entre l'apparition des P. Parroti et celle des cas de fièvres de trois jours à Toulon.

En résumé : 1° la fièvre de trois jours est actuellement fréquente dans le Midi de la France, en été. De nombreux cas ont été observés à Toulon, en 1944;

2° L'existence habituelle d'un syndrome méningé dans cette affection permet de soulever l'hypothèse de la localisation du virus sur le système nerveux;

3° Trois espèces de phlébotomes ont déjà été capturées à Toulon où semble prédominer le P. Parroti.

LE TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE PAR LA PENICILLINE

par le Docteur Jacques GANDIN, Médecin de 2e Classe,
Médecin-Major de la Frégate CROIX-DE-LORRAINE.

Tandis que la chimiothérapie faisait dans la voie des substances synthétiques, déjà jalonnée depuis trente ans par les arsenicaux, un puissant bond avec les sulfamides, la recherche et l'étude des substances élaborées dans le monde de certains végétaux inferieurs devaient enrichir la science d'agents thérapeutiques nouveaux, parmi lesquels le plus remarquable à ce jour est sans nul doute la penicilline.

Bien que de découverte et d'application récentes, puisque sa synthèse industrielle et sa constitution chimique exacte sont toujours à l'étude, la penicilline, point de départ de la mycoinothérapie moderne, marque une date dans l'histoire de la pharmacologie et de la thérapeutique.

Si les travaux anglo-saxons, en particulier ceux de l'École d'Oxford, sont à la base de nos connaissances actuelles sur cette question, il est permis de regretter qu'une plus large place ne soit pas faite aux publications françaises.

La pratique de la penicilline que j'ai acquise depuis près d'un an sur une assez vaste échelle, me permet d'apporter une contribution essentiellement française à l'étude de son application dans le traitement des maladies vénériennes.

Les statistiques portent sur cent cas de blennorragies, résumant tous les cas traités jusqu'à ce jour à bord des unités de la première division de frégates et de la troisième division de torpilleurs, avec le concours de nos confrères anglais des hôpitaux maritimes de Greenock, Portsmouth et Plymouth ou des centres spécialisés (Military Isolation Hospital à Londres, Queen Alexandra Hospital à Cosham, Caserne Bir-Hacheim à Emsworth).

Les 100 cas présentés ont tous été traités par des injections intramusculaires

de solutions aqueuses du sel de sodium de la pénicilline, 60 à la suite d'échecs des sulfamides, 40 par pénicilline d'emblée.

Les tableaux ci-joints indiquent les résultats généraux obtenus dans les deux cas :

1° Blennorragies aiguës :

		P. 100.
Total des cas	40	
Guérisons définitives	34	(85)
Uréthrites non gonococciques (traitement complémentaire)	4	(10)
Rechutes récentes avant le 14e jour	2	(5)
Rechutes tardives après le 14e jour	0	

2° Blennorragies sulfamido-résistantes :

Sur 172 blennorragies traitées par sulfamides, 60, soit près d'une sur trois se sont montrées sulfamido-résistantes.

		P. 100.
Total des cas	60	
Guérisons définitives	46	(77)
Uréthrites non gonococciques	6	(10)
Rechutes récentes	6	(10)
Rechutes tardives	2	(3)

1. *Étude clinique.*

Rien n'est plus démonstratif de la puissance antimicrobienne de la pénicilline que de suivre au microscope l'évolution des gonocoques au cours du traitement.

On peut dire en général que trois heures après la première injection l'écoulement diminue, et qu'entre la cinquième et la sixième heure, il cesse : la disparition des gonocoques qui se produit alors est constamment précédée par une altération morphologique des germes.

A l'appui des travaux de Mohaney et Ferguson, il est exact de dire que la guérison peut s'obtenir dans un temps très court, s'abaissant à une douzaine d'heures dans les cas aigus.

Il est courant de constater une légère humidité du méat dans les deux à trois jours qui suivent le traitement; sauf dans les cas rares de rechutes avant le quatorzième jour, on ne retrouve plus de gonocoques après le huitième jour.

Le contrôle de guérison doit être fait une semaine environ après la fin du traitement. Le malade consigné sanitaire pendant cette période d'observartion pour éviter toute rechute, doit être examiné du point de vue prostate et vésicules. L'uréthroscopie n'est pas indispensable : je l'ai faite une seule fois dans un cas rebelle, mais elle est à déconseiller en raison de son action traumatisante.

Il faut surtout pratiquer systématiquement une prise de sang deux à trois mois après la guérison, en vue d'écarter la possibilité d'une syphilis associée et jusque là passée inaperçue. Ceci est d'autant plus important à vérifier qu'il est assez fréquent de constater en même temps des ulcérations génitales suspectes et un écoulement gonococcique; le traitement sulfamidé doit être de préférence institué de façon à ne pas masquer l'apparition secondaire possible

d'un chancre. En risquant d'induire en erreur sur ce point, la pénicilline prolonge de plusieurs jours la durée de la période présérologique et retarde ainsi le moment d'apparition de la positivité des séro-réactions.

Je n'en veux donner qu'un exemple frappant parmi les cinq cas que j'ai constatés : écoulement gonococcique fortement positif, apparu quatre jours après un rapport très suspect; pas d'ulcération génitale; cependant dans le doute inspiré par ce rapport, j'institue un traitement sulfamidé à fortes doses : échec et rechute en quelques jours, écoulement toujours fortement positif. Apparition à ce moment d'une érosion banale du gland, sans caractéristiques. Pénicilline 100.000 unités : disparition complète de l'écoulement et de l'érosion. Contrôle sérologique une semaine plus tard négatif; deuxième contrôle quinze jours plus tard : B. W. positif, Meinicke positif, Vernes Σ 10.

L'érosion n'était autre qu'un chancre syphilitique en formation, que la pénicilline a fait en quelque sorte avorter.

2. *Posologie.*

Cette posologie doit être établie pour obtenir partout une concentration de 1/100.000 de pénicilline purifiée nécessitant des doses de l'ordre de 1 gramme et des cures de 3 à 10 grammes; les injections intra-musculaires demandent des solutions d'un titre dix fois supérieur à celui des solutions pour injections intra-veineuses. Du fait, d'autre part, de la vitesse d'élimination assez grande de la pénicilline, il est recommandé de procéder aux injections à intervalles réguliers de façon à maintenir constante la concentration pénicillinée dans l'organisme.

C'est ainsi qu'on est arrivé à fixer une dose moyenne de 100.000 unités réparties en cinq injections de 20.000 unités chacune toutes les trois heures comme traitement de l'uréthrite aiguë : c'est là le traitement classique, habituel, mais il serait vain de vouloir l'appliquer ainsi à tous les cas et obtenir les mêmes résultats.

Sur 100 cas, voici un tableau résumant les doses employées :

- 60 par 100.000 unités en [illegible]
- 12 par plus de 100.000 unités.
- 12 par 50.000 unités en [illegible] après sulfamide :
  - 10 guérisons [illegible] ;
  - 2 rechutes [illegible].
- 14 par 100.000 en [illegible] :
  - 5 guérisons [illegible] ;
  - 9 rechutes [illegible] :
    - [illegible] traitement [illegible] fois avec une seule dose.
    - [illegible] fois avec une seule dose.

S'il est inutile d'attendre 200.000 unités pour les cas courants, il est parfois nécessaire d'aller jusqu'à 125, 150, ou 175.000 unités; cette dernière dose était même faite couramment par les médecins anglais qui voyaient là, semble-t-il, une garantie plus sûre de guérison définitive. Personnellement, j'ai vu des écoulements fortements positifs disparaître définitivement à cette

dose d'emblée, alors que, pour des écoulements identiques, il fallait avoir recours à deux et parfois trois séries successives de 100.000 unités chacune, pour les tarir.

On a essayé ensuite la dose de 100.000 unités en une seule injection : je n'ai l'expérience que de 14 cas et j'ai cru bon de l'arrêter devant le pourcentage d'échecs enregistrés (64 p. 100) : un cas fut particulièrement pénicillo-résistant, celui d'une double rechute après 200.000 unités (deux injections de 100.000 unités chacune en une seule fois) qui ne fut guéri en fin de compte que par 100.000 unités en doses fractionnées.

Quant à la dernière méthode, qui consiste à n'injecter que 50.000 unités à doses fractionnées de 10.000, après action des sulfamides, elle sera envisagée au paragraphe suivant.

3. Pénicilline et sulfamides.

C'est une expression courante de dire, actuellement, que les sulfamides n'agissent plus dans le traitement des blennorragies. Sur 172 blennorragies aiguës traitées, 60 se sont montrées sulfamido-résistantes. La statistique faite pour ces cas montre un pourcentage plus fort d'uréthrites et de rechutes que dans les cas de blennorragies aiguës traitées d'emblée par pénicilline : c'est là un fait général que j'ai retrouvé dans presque toutes les statistiques anglo-saxonnes.

Il y aurait beaucoup à dire sur l'action comparée de la pénicilline et des sulfamides. La pénicilline est un produit hautement antimicrobien, agissant dans un sens qui n'est pas similaire et différent de celui des sulfamides; son action n'est pas simplement bactériostatique mais germicide; de ceci résulte le principe de l'indépendance d'activité de la pénicilline et du sulfamide. Mais si on les associe on a constaté une augmentation des effets antimicrobiens allant jusqu'à la synergie, permettant de traiter des cas résistants à la pénicilline ou à la sulfamide seules. L'expérience *in vitro* est là pour nous montrer le renforcement mutuel pénicilline-acide paraminobenzoïque ou pénicilline-sulfapyridine.

Cette association est telle qu'elle permet d'économiser le produit. J'ai suivi la méthode anglaise qui consiste à sensibiliser en quelque sorte l'organisme à la pénicilline par une dose faible de sulfamides : 12 grammes de sulfathiazol répartis en deux jours (8 grammes, puis 4 grammes) suivis de 50.000 unités en cinq injections : sur 12 cas traités de cette façon, j'ai eu dix guérisons complètes, mais deux reprises traitées immédiatement par 100.000 unités.

S'il est vrai que le sulfamide précédant la pénicilline peut présenter de grands avantages, l'inverse est également vrai. La pénicilline renforce l'action des sulfamides : des rechutes récentes après 100.000 unités chacune, furent guéries complètement en une semaine par des doses décroissantes de sulfathiazol. Le renforcement se voit non seulement avec la sulfamide mais en général avec tout traitement post-pénicilline bien mené (santal, permanganate, oxycyanure).

4. Uréthrites - Rechutes - Complications.

Du fait du plus grand nombre d'uréthrites et de rechutes constatées chez les blennorragies sulfamido-résistantes, on peut tirer quelques conclusions : ne jamais traiter une gonococcie par une dose insuffisante de sulfamides; choisir soit la dose forte d'attaque continue, soit la dose faible aussitôt suivie d'injection de penicilline.

Si la sulfamido-résistance et la penicillino-resistance sont deux phénomènes indépendants et si bon nombre de germes non influencés par les sulfamides le sont par la penicilline, il n'en demeure pas moins vrai que la penicilline agit dans l'ensemble moins bien sur un organisme résistant aux sulfamides.

C'est ainsi qu'une troisième ou quatrième atteinte gonococcique devra être traitée d'emblée par la penicilline; il en sera de même chez un individu déjà porteur d'une orchite ou chez tel autre ayant présenté des complications à la suite d'un traitement sulfamidé trop intense (nephrite, hematurie).

Parmi les cas que j'ai traités, je n'ai observé que quatre complications : une adenite inguinale très douloureuse, une épididymite et deux rhumatismes des genoux. L'adénite s'est résorbée avec 100.000 unités seulement. L'epididymite s'est développée quatre jours après une dose de 100.000 unités ayant fait cesser un écoulement persistant déjà traité sans succès par une dose forte de sulfamides; un traitement secondaire plus intensif de 200.000 unités n'entraîna qu'une légère diminution du noyau épididymaire, mais la cessation complète des douleurs abdominales.

L'un des rhumatismes gonococciques, apparu au cours du traitement d'une blennorragie sulfamido-résistante, disparut dès la troisième piqûre d'une dose de 175.000 unités réparties en sept injections de 25.000 unités chacune. L'autre fut traité avec succès, selon la méthode d'Albahary, par des injections intra-articulaires quotidiennes répétées jusqu'à la dose totale de 300.000 unités.

Conclusions.

Du petit nombre de cas traités, on peut néanmoins tirer quelques conclusions générales :

a. La penicilline est à l'heure actuelle le remède le plus puissant que l'on possède pour combattre la blennorragie;

b. La dose moyenne doit être fixée à 100.000 unités par doses fractionnées, bien qu'associée aux sulfamides on n'ait souvent besoin que de 50.000, et que dans certains cas on soit obligé de recourir à des doses supérieures à 100.000 unités. L'injection unique est à déconseiller;

c. Il ne faut pas hésiter devant une rechute ou une complication à refaire une ou deux séries de 100.000 unités espacées ou, en cas d'échec, à 24 heures d'intervalle.

d. Enfin la penicilline, d'application facile, évitant les exemptions et les complications des traitements sulfamidés, présentera pour l'armée et la marine, lorsque sa production se sera intensifiée, des avantages incontestables.

BIBLIOGRAPHIE.

ALBAHARY. *Paris médical*, 10 novembre 1944, 34, n° 16, p. 167-167.
COHN-STUDDIFORD-GRUNSTEIN. *J. A. M. A.*, 1944, n° 124-1124.
DAWSON-HOBBY. *J. A. M. A.*, 1944, n° 124-622.
FERGUSON-BUCKHOLTZ. *J. S. M. S.*, 6 mai 1944, n° 125, 1.
HERBEL. — *J. A. M. A.*, 1944, n° 124-622.
KEEFER-BLAKE-MARSHALL. *J. A. M. A.*, 1943, n° 122-1217.
LEVADITI. *Presse médicale*, 18 novembre 1944, 52, n° 27, p. 265-266.
MAHONEY-FERGUSON-BUCKHOLTZ-VAN SLYKE. *J. A. M. A.* et *Amer. J. Syph. Gon. a. Ven. Dis.* 1943, n° 27, 525.
MARSHALL. *Presse médicale*, 6 octobre 1945.
MILLER-SCOTT-MELLEPR. *J. S. M. A.*, 1944, n° 125, 607.
RAVINA. *Presse médicale*, 11 novembre 1944.
ROBINSON. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1943, n° 37-100.
TURNER-STERNBERG. *J. A. M. A.*, 1944, n°s 124-133-126-157.

III. TRAVAUX ÉDITÉS.

Les premiers cas de dysenterie bacillaire identifiés à la Martinique par X. SOLRIGOT, médecin principal de la marine (*Société de Pathologie exotique*, 10 octobre 1945).

I.

La dysenterie bacillaire est une maladie ubiquitaire et il est peu de pays au monde où elle n'ait été signalée. Elle est connue en Guadeloupe et en Guyane où Floch en a signalé de nombreux cas durant l'année 1941. Or la Martinique paraissait épargnée par cette affection depuis longtemps. Dans le rapport technique de l'Institut Pasteur de la Martinique Montestruc écrivait en 1940 : «De loin en loin voyons-nous des selles vraiment dysentériformes; les dysentéries bacillaires doivent être assez rares à la Martinique, de nouvelles investigations seront poursuivies dans ce domaine. En 1941, commentant les résultats négatifs de 28 examens, le même auteur concluait : «Il se confirme que, jusqu'à présent, les dysentéries bacillaires sont rares à la Martinique. Le mois de janvier 1942 nous a permis de déclarer quelques cas de cette maladie et d'isoler les premiers bacilles dysentériques à la Martinique; c'est ce qui fait l'objet de cette publication.

II.

Le 5 janvier, se présente à la visite du bord de l'*Emile Bertin* un quartier-maître qui se plaint d'un syndrome dysenterique typique : embarras gastro-intestinal à début brusque avec fièvre, selles en nombre considérable muco-

sanguinolentes, avec douleurs marquées (ténesme, épreintes) état général altéré. La recherche des amibes pratiquée à bord étant négative, le malade est adressé à l'Institut Pasteur pour l'ensemencement des selles. Grâce à l'obligeance du directeur, nous avons été autorisé à pratiquer nous-même la culture. Un flacon uniquement dilué dans de l'eau physiologique est épuisé sur boîtes de Petri contenant de la gélose lactosée tournesolée. Le lendemain, on pouvait trouver parfaitement isolées, des colonies bleues de bacilles immobiles du type bacilles de Hiss.

L'enquête épidémiologique pratiquée aussitôt a donné les renseignements suivants : ce marin travaillait à la Pointe des Nègres où la Marine avait installé une petite ferme avec culture de légumes, élevage de porcs et brebis. Il habitait avec une douzaine de ses camarades dans un ancien fort désaffecté, aménagé pour leur logement. Le sol était rocailleux et peu perméable.

L'eau consommée était celle de Fort de-France amenée par canalisation spéciale; elle contenait 100 colibacilles. Les aliments étaient fournis par la ferme elle-même; mais les légumes n'ont jamais été arrosés de déchets humains.

L'hygiène générale y était satisfaisante à l'exception de certains points. Le fort n'ayant pas de W.C. on avait aménagé à l'extérieur et sous le vent, une feuillée distante de cent mètres environ. Mais il est difficile d'affirmer que l'équipage en ait fait un usage continu et exclusif. Au moment de sa maladie, en tout cas, le quartier-maître en question reconnaît ne pas s'y être rendu.

En second lieu la porcherie rapprochée des locaux habités y entretenait un nombre de mouches considérable. Enfin la salle réservée à la cambuse n'était pas entièrement grillagée et les mouches pouvaient y pénétrer.

La coexistence d'un malade qui, vu l'éloignement des poulaines s'exonérait dans la savane, de mouches qui pullulaient et qui pouvaient contaminer les aliments, fit craindre la diffusion de la maladie.

Or, en se renseignant sur place, on apprenait que trois autres marins avaient présenté auparavant un syndrome diarrhéique fruste qui n'avait pas nécessité, de leur part, une consultation et qui étaient, à cette heure, parfaitement guéris. Deux d'entre eux avaient été ramenés en France par un bateau parti récemment; le troisième fut convoqué et un examen sérologique pratiqué le 15 janvier donnait le taux d'agglutination suivant :

Shiga 0
Hiss 1/200

Les mesures de prophylaxie prises aussitôt (aménagement et désinfection des feuillées, nettoyage de la porcherie, lutte offensive contre les mouches mise en place de grillages aux soupiraux de la cambuse) ont arrêté l'extension de la maladie.

Il n'a pas été possible de découvrir l'origine du premier cas; deux hypothèses se présentent comme d'habitude.

Y eut-il contact avec un porteur convalescent provenant soit de la Guyane soit de la Guadeloupe; ou reviviscence d'un germe chez un porteur sain originaire de la Bretagne qui est, comme on le sait, un centre important d'endémicité?

III.

Quatre mois plus tard, au mois de mai 1942, les Compagnies de Débarquement des bâtiments sur rade, sont mises à terre. 30 hommes sont envoyés au même point sous le phare de la Pointe des Nègres. Les conditions d'hygiène sont les mêmes, aggravées, en outre, par le couchage sous la tente. Parmi les nouveaux arrivants un second-maître et trois hommes sont rapidement atteints d'un syndrome dysentérique aigu et doivent être évacués sur une infirmerie à terre. Vu l'éloignement des laboratoires, aucun examen de leurs selles ne fut pratiqué sur le moment. Mais, à leur convalescence, un séro-diagnostic fut exécuté à l'Institut Pasteur : les quatre hommes agglutinaient le bacille de Hiss, et lui seul, à un taux allant de 1/100 à 1/200.

IV.

Le 6 juin, donc un mois après, un matelot fusilier employé sur un croiseur présente, à bord, un syndrome dysentérique aigu typique. Dans les glaires sanglantes, l'Institut Pasteur trouve à la culture un bacille dysentérique du type Newcastle. L'origine de ce cas, qui est resté unique à cette date, paraît difficile à établir. On sait qu'il n'avait aucun rapport avec les malades précédents, et qu'il dînait parfois à terre dans un restaurant créole où l'hygiène alimentaire laissait beaucoup à désirer.

V.

Le 23 juillet, un détachement de 85 hommes du *Bertin* est envoyé à l'anse du Diamant, dans le sud de l'île. Les hommes sont occupés à l'aménagement d'un cantonnement. Ils habitent sur une pointe voisine du sémaphore, dans des baraquements en bois. L'eau est assez rare; elle vient des toits et est conduite dans trois réservoirs confectionnés au moyen d'anciens caissons à munitions cimentés intérieurement. Les poulaines sont creusées dans le sol sous le vent du camp; les déjections sont enfouies puis arrosées de crésyl. Il y a beaucoup de mouches, de puces et de moustiques. Or, six jours après leur arrivée deux cas de dysenterie se déclaraient dans le camp. Les deux malades sont aussitôt ramenés à Fort-de-France et une analyse de selles permettait d'isoler un bacille dysentérique du type Flexner. Trois jours plus tard deux autres cas se déclaraient.

Une enquête fut pratiquée aussitôt; l'eau javellisée des citernes contenait 50 colibacilles, d'ailleurs le petit nombre de cas permettait d'éliminer une origine hydrique. Mais on apprenait que les hommes au moment de leur arrivée, durent vivre en consommant uniquement des conserves (singe, corned-beef, légumes étuvés). Au bout de cinq jours, un agriculteur du pays vint leur offrir de la salade qui fut consommée sans être désinfectée. Le lendemain apparaissaient les deux premiers cas.

L'interdiction de la vente des légumes crus, la lutte offensive et défensive contre les mouches ont arrêté la marche de l'épidémie.

VI.

Conclusion.

1° La dysenterie bacillaire existe à la Martinique. De janvier à août 1942, huit cas ont pu être identifiés sur des équipages de bâtiments stationnés à Fort-de-France. Cette maladie a contaminé autrefois nos équipages en mer Caraïbe (épidémie de la Clorinde). Il semblait ainsi que le faisait remarquer Joyeux, que la Martinique y fût moins sujette qu'autrefois, et ceci était confirmé par les recherches de l'Institut Pasteur.

La note actuelle montre qu'il peut y avoir un réveil de cette affection, à l'occasion de mise à terre de certains équipages et du travail du sol à la saison des pluies. On doit donc envisager par périodes une bouffée épidémique possible de cette maladie, quand les conditions les favorisent.

2° Les cas, dont il a été fait mention, ont eu lieu surtout à terre, à l'ouest de l'île (Pointe des Nègres) et au sud (au Diamant). Il s'est agi de foyers peu extensifs, évoluant sous forme de cas sporadiques à l'occasion de consommation de légumes crus, et de souillure des aliments par les mouches.

3° Les bacilles isolés sont les premiers bacilles dysentériques identifiés à la Martinique; il s'est agi de bacilles de Hiss, Flexner et Newcastle. Il n'y eut pas heureusement de bacilles de Shiga[1].

Contribution à la vaccinothérapie dans les infections typho-paratyphoïdiques. — Les vaccins à l'alcool par E. Magrou, médecin-chef du laboratoire de bactériologie, et **J. Bason**, médecin-adjoint au laboratoire de bactériologie, hôpital maritime de Sidi-Abdallah (Tunisie) [*Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 26 octobre 1945]

Les recherches poursuivies au cours de ces dix dernières années sur la constitution antigéniques des enterobactéracées ont montré le rôle primordial que jouent les antigènes somatiques du type O et Vi dans le mécanisme de l'immunisation. Les facteurs O et Vi, complexes glucido lipidiques de Boivin, sont, on le sait, les principaux représentants de la toxicité et de la virulence du germe. Les antigènes ciliaires, très spécifiques de la race, peu toxiques, ne jouent qu'un rôle secondaire ou même nul dans l'agressivité des germes. Le pouvoir anti-infectieux et antitoxique des anticorps H correspondants sont négligeables; par contre celui des anticorps O et Vi sont considérables. Il importe donc qu'un vaccin soit riche en facteurs O et Vi et qu'un sérum thérapeutique contienne le plus possible d'anticorps correspondant à ces deux antigènes.

Il est hors de notre sujet de faire l'historique de la sérothérapie et de la vaccinothérapie des infections typho-paratyphoïdiques. Disons seulement qu'à l'heure actuelle, les auteurs semblent à la recherche de sérums antiendotoxi-

---

[1] Depuis cette note, écrite en 1942, des bacilles de Shiga auraient été **isolés à l'Institut Pasteur de la Martinique.**

ques polyvalents obtenus par injections d'extraits bacillaires riches en facteurs O et Vi. Entre les mains de Félix et de ses collaborateurs d'une part, de Boivin et Richou d'autre part, les résultats thérapeutiques publiés jusqu'ici sont très encourageants.

Boivin et Richou préparent leur sérum en injectant au cheval : Typhosus 0,901 (facteur IX), typhosus 4411-48(Vi), paratyphosus A (facteurs I et II), paratyphosus B (facteurs I, IV, V), paratyphosus C (facteurs VI, VII).

Le sérum de Félix vise surtout à la richesse en anticorps Vi. Partant de ces mêmes principes généraux que seuls les facteurs O et Vi jouent un rôle de premier plan dans le déterminisme de l'immunisation, nous avons préparé des vaccins polyvalents dans lesquels ces antigènes sont parfaitement respectés. Félix a en effet montré en 1941 que les vaccins tués par l'alcool à 75° donnent des résultats très satisfaisants. L'alcool à cette concentration est jusqu'ici le meilleur antiseptique capable de tuer les germes sans altérer l'antigène Vi.

Notre procédé de préparation est une simplification de la méthode Félix : nous avons supprimé les lavages et les centrifugations. Le germe est mis en culture sur gélose ascite pendant 24 heures à 37°. La gélose ascite (Gélose molle : 1 partie; Ascite : 1 partie) a l'avantage de favoriser le développement des antigènes Vi. La culture est lavée avec 4 centim. cubes 9 de sérum physiologique stérile, l'émulsion ainsi obtenue est transvasée dans une fiole d'Erlenmeyer stérile garnie de perles de verre. Après homogénisation on additionne la purée microbienne de 20 centimètres cubes d'alcool à 95°. Les germes sont ainsi en contact avec une solution alcoolique titrant 75°. On laisse reposer quelques heures à la température du laboratoire; il suffit ensuite d'ajouter 50 centim. cubes 6 de sérum physiologique stérile pour amener le titre alcoolique du vaccin à 25° suffisant pour sa conservation.

Avec un tube de gélose on prépare ainsi 75 centimètres cubes de vaccin monovalent titrant 800 millions à 1 milliard de germes par centimètre cube. Avec notre stock de vaccins monovalents nous faisons, suivant les besoins, notre vaccin polyvalent dont la formule type est la suivante :

B. Typhosus (Watson)	250 millions de centim. cubes
B. Paratyphosus A	250
B. Paratyphosus B (Aertrycke)...........	250
B. Paratyphosus C (Suipestifer).....	150

Nos dilutions sont faites en conservant au mélange final le titre alcoolique de 25°.

Au cas où l'on désire agir plus fortement ou plus spécifiquement sur un germe il est très facile de préparer un auto-vaccin en suivant la technique que nous venons de donner. Mais l'expérience clinique nous a incités à donner la préférence aux vaccins polyvalents; ils donnent des résultats plus rapides et plus fidèles que les auto-vaccins monovalents.

Nous avons même été amenés à augmenter la polyvalence de notre mélange pour traiter certains syndromes dysentériformes, des entéro-colites rebelles, des gastro-entérites du nourrisson, des colibacilloses septicémiques ou uri-

naires, des affections intestinales variées dues à des Salmonelles difficiles à classer et de constitution antigénique complexe. Notre vaccin entéritique polyvalent contient :

Typhosus (Watson), paratyphosus A, B et C, une salmonelle indologène locale pathogène du type Castellani, un colibacille et un Aerobacter tous les deux sensibles aux sérums agglutinants T, B ou C. Les premiers essais thérapeutiques effectués sur les gastro-entérites des nourrissons, des affections intestinales diverses, une colibacillose septicémique et une colibacillose urinaire ont été très satisfaisants.

Technique de la vaccinothérapie.

Nous nous adressons d'abord à la voie intra-dermique.

1er jour : 1/10e de centimètre cube;

Deux jours après : 2/10es de centimètres cubes.

Puis, suivant les réponses données par le malade à ces injections préliminaires, *mais déjà vaccinantes*, nous poursuivons le traitement soit par 6 à 8 injections intra dermiques de 2/10es de centimètre cube faites tous les deux ou trois jours, soit en se conformant à la cadence suivante : 3/10es, 4/10es, et 1/2 centimètre cube en injections sous cutanées espacées de quatre ou cinq jours, en tenant toujours le plus grand compte des réactions du malade et des résultats cliniques obtenus. Les réactions locales, érythémateuses, atteignant la surface d'une pièce de 5 francs sont d'un excellent pronostic. Les sujets réagissant mal font des infections plus sévères et plus tenaces. (Il s'agit là du reste d'une loi de pathologie générale.) Il n'y a donc pas de règle absolue pour la conduite du traitement; l'immunisation étant essentiellement liée au facteur individuel, nous ne donnons qu'un schéma de traitement, que l'on s'efforce de suivre dans la mesure du possible.

Jusqu'ici nous avons traité plus de 40 fièvres typhoïdes et para-typhoïdes A, B et C. Dans la plupart des cas la température «décroche» dès le 3e ou 4e jour après la première injection de vaccin et la défervescence se fait régulièrement en lysis en une dizaine de jours. La moyenne des jours de fièvre établie sur l'ensemble des malades traités jusqu'ici est de quinze jours avec des sujets particulièrement heureux qui ont fait quatre et six jours de température et arrivés cependant dans le service au cours du premier septénaire. Nous n'avons jamais observé de réactions sérieuses; la voie intra-dermique permet en effet de surveiller les malades de très près et évite tout risque de choc intempestif. Nous avons même appliqué notre méthode chez une jeune malade traitée tardivement en pleine hémorragie intestinale; la défervescence s'est faite dans les dix jours qui ont suivi le début de la vaccinothérapie.

Nous avons enregistré quatre décès chez des malades absolument anergiques : une femme entrée dans le service au seizième jour de la maladie avec myocardite et laryngo-typhus, une autre femme atteinte de myocardite et deux hommes entrés avec des syndromes encéphalitiques.

Notons enfin que nous complétons notre thérapeutique par le maintien de glace sur l'abdomen, l'administration des tonicardiaques courants, de stry-

chinine et de capsules de multivitamines (A. B. C. et D) et l'alimentation par beefteak grillé trois fois par jour.

En conclusion : nous indiquons une préparation simple de vaccin thérapeutique à l'alcool, à la portée de tout laboratoire, même sommairement outillé. Ce vaccin permet une thérapie qui ne présente aucun danger pour le malade ; son efficacité est indéniable, souvent inespérée dans sa rapidité d'action et, d'une valeur pronostique précieuse. Elle nous semble plus rationnelle que les méthodes jusqu'ici proposées, les vaccins à l'alcool étant particulièrement riches en antigènes Vi.

Laboratoire de Bactériologie
et Service des Contagieux,
Hôpital maritime de Sidi-Abdallah, Tunisie.

Une épidémie de dengue à la Martinique par le médecin principal Sorbier (*Société de Pathologie exotique,* 10 octobre 1945).

Une épidémie de Dengue a sévi sur les bâtiments de la Division navale des Antilles entre octobre 1942 et janvier 1943. On sait que les îles de la mer Caraïbe avaient la réputation d'être un centre d'endemo-épidémicité permanente ; la première épidémie remonte à 1827 ; puis de nouveaux paroxysmes sont signalés en 1875 et 1938. Quelles sont les causes qui ont favorisé la dernière en date des bouffées épidémiques ?

I. Il a été possible de suivre la filiation des diverses contaminations. Le début a lieu en octobre à la Guadeloupe et le virus est transporté à la Martinique par deux marins qui forment un foyer sur le bateau où ils sont embarqués. De là la maladie diffuse dans l'unité la plus voisine, puis sur les bateaux en rade grâce aux mutations de personnel et au transport de matériel sur des chalands qui hébergent de nombreux stegomyas. Enfin les équipages de la Marine marchande et la population civile payent leur tribut à l'épidémie.

II. 473 hommes seront atteints dans la Marine sur un effectif global de 1.800 hommes. On compte 119 cas le premier mois, 305 le second, 49 le troisième. Dans chaque unité le début est brusque, l'évolution rapide et le déclin progressif.

Mais les bâtiments ne sont pas touchés au même degré. Dans le premier foyer 99 p. 100 de l'équipage est atteint, 65 p. 100 sur un ancien porte-avions en rade, 25 p. 100 dans les postes à terre, 5 p. 100 sur une unité moderne.

III. Il a été possible dans deux circonstances de fixer exactement la durée minimum de l'incubation qui s'est montrée être de six et sept jours.

IV. Des causes favorisantes sont intervenues pour faciliter la diffusion de la maladie.

a. En premier lieu la présence, aux Antilles, d'un grand nombre de sujets susceptibles d'être contaminés. Les circonstances de la guerre avaient maintenu sur place de nombreux sujets non immunisés par une atteinte antérieure : le nombre des Européens avait presque quintuplé par rapport à 1938. Ils formaient un terrain vierge favorable à la dissémination de la maladie; notons à l'inverse que les habitants de l'île et en particulier les gens de couleur ont été réfractaires et sont demeurés indemnes dans le même temps.

b. Les travaux du sol ont aussi facilité le développement de l'épidémie. A cette époque la marine commençait l'aménagement d'un quai et d'un terre-plein à proximité du poste de mouillage de certains bâtiments. En outre, à la même date, on entreprenait l'agrandissement du bassin de radoub situé au vent des postes de mouillage. Notons, au passage, un fait caractéristique : en 1860, date à laquelle était entreprise la construction de ce bassin de radoub, il s'est déclaré également une épidémie de dengue qui a débuté exactement au même endroit (au fort Saint-Louis).

c. On sait que l'hivernage favorise l'épidémie. La chaleur et les vents ne semblent avoir eu qu'une minime influence. Les pluies, par contre, ont joué un rôle considérable, en aidant au développement des larves de stégomyas.

Des renseignements fournis par l'observatoire de Fort-de-France il résulte en effet que la quantité de pluie tombée à la Martinique a eu son maximum au mois de novembre date de la diffusion maximum de l'épidémie, et que ce mois, exceptionnellement humide, tient la seconde place, par son degré pluviométrique, dans une étude portant sur cent années.

V. Le nombre des atteintes est fonction de la densité des stégomyas : c'est ainsi que le plus grand nombre de malades coïncide avec les lieux où pullulent les moustiques (proximité du bassin de radoub); les bouffées épidémiques correspondent aux arrivées des insectes à bord par le moyen des chalands; le nombre des atteintes est inversement proportionnel aux moyens prophylactiques mis en œuvre ; ainsi les bâtiments qui détruisaient les larves dans un périmètre de protection ont été peu atteints; les bâtiments contaminés voyaient diminuer le nombre des malades en pulvérisant des produits insecticides (en l'occurrence l'extrait de timbo à 2 p. 100 de rotenone). Enfin les lieux dépourvus de stégomyas sont restés indemnes : le camp de Colson situé dans la montagne et dépourvu de moustiques n'a eu aucun malade. Nous pouvons citer dans le même sens le cas d'un malade cohabitant avec son conjoint sous moustiquaire et ne lui communiquant pas sa maladie. Il n'a pas été rencontré de phlébotomes.

En résumé : sur un fonds d'endémicité, il s'est déclaré en 1942 aux Antilles, une épidémie de dengue dont la diffusion a été favorisée par plusieurs facteurs dont les principaux paraissent être :

La présence d'un grand nombre de sujets réceptifs;

Des causes météoriques (une pluviométrie considérable);

Des causes telluriques (travaux du bassin de radoub);

qui ont facilité la pullulation des stégomyas.

Elle n'a eu qu'un pouvoir de diffusion limitée, variable suivant les formations, et son importance a été fonction du nombre des moustiques et inversement proportionnelle aux moyens prophylactiques employés; ainsi les chiffres de contamination varient entre 99 p. 100 (premier foyer) et 5 p. 100 (mesures prophylactiques prises à temps : destruction des larves dans un périmètre de protection, visite des chalands qui accostaient le bâtiment, pulvérisation de rotenone, emploi de moustiquaires).

A propos de funiculite tropicale (*Société de Pathologie exotique*, 10 octobre 1944) par le médecin principal X. Sorbicol.

Durant un séjour de trente mois à la Martinique nous avons eu à observer un grand nombre de funiculites subaiguës (22 cas sur un équipage de 600 hommes) d'une durée éphémère, de caractère bénin et qui avaient une évolution assez particulière. Toutes ont présenté le même tableau et l'observation d'un matelot gabier nous en donnera un aperçu.

Le G... est un sujet de 21 ans, robuste et bien constitué; n'ayant aucun antécédent pathologique, en particulier pas de maladie vénérienne antérieure. La maladie débute le 9 octobre 1943 par une douleur brutale dans la région inguinale droite, au moment de soulever un objet assez lourd. Cette douleur est très aiguë; forçant le malade à s'asseoir, puis elle diminue progressivement et tout est rentré dans l'ordre au bout de dix minutes. Le sujet se présente à la visite le lendemain : le cordon est dur; tendu, douloureux à la pression, au niveau de sa racine; pas de réaction épididymaire, ni testiculaire, la vaginale est intacte. L'examen somatique général est négatif (pas de température), l'analyse d'urine montre quelques éléments polynucléés et des cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien. La recherche des microfilaires est négative.

L'évolution est nettement descendante, la tuméfaction suit le déférent; puis l'épididyme devient gros et douloureux. La vaginale est empâtée tandis que la tuméfaction de la racine du cordon diminue. Le 18 la poussée aiguë est terminée et il ne persiste que deux noyaux durs et douloureux le long du cordon droit. Cette observation pourrait servir de modèle à toutes les autres, sauf que le début est généralement moins brutal; c'est le plus souvent une tension douloureuse plutôt que la colique filarienne typique qu'a présentée notre malade.

Nous étions en présence de ces cas de funiculite endémique dont l'étiologie est encore mal élucidée : les uns accusent la filaire elle-même; d'autres y voient une infection surajoutée et les médecins des Antilles et de Porto-Rico traitent cette affection par des vaccins streptococciques. La pathogénie est aussi mal connue : certains cas se rattachent à une lymphangite, d'autres sont dus à une phlébite thrombosante et à de la périphlébite adhésive.

Dans le but d'élucider la nature exacte du syndrome que nous avons rencontré et dont l'évolution différait, par sa bénignité, de celle décrite par Castellani et Dejou, nous avons pratiqué deux séries d'examens.

1° Ex. Anatomo-pathologique.

Le 23 octobre une biopsie est pratiquée dans les deux nodules du cordon et l'examen anatomo-pathologique donne le résultat suivant : « Le fragment examiné porte sur un tissu fibreux au centre duquel se trouve un conduit dont l'architecture rappelle celle du canal déférent. Dans la lumière de ce canal on trouve une grande masse de tissu nécrotique à caractère granuleux entourée par des cellules mononucléées épithélioïdes. En dehors, existe une prolifération discrète fibroblastique avec une infiltration dense et étendue de lymphocytes et d'éosinophiles. Les vaisseaux sont dilatés dans cette région qui doit représenter la paroi du canal.

La chose la plus frappante est la présence, au sein de la masse nécrotique, de sections d'un parasite cloisonné, contenant des œufs, avec une paroi assez épaisse correspondant à la coupe d'une filaire de Bancroft. »

2° Des recherches de microfilaires ont été pratiquées le 13 et le 19 octobre ; le résultat était négatif. Mais le 28 octobre on trouvait des microfiaires dans le sang circulant lors d'un prélèvement effectué la nuit.

Conclusion : en dehors des cas de funiculites et de funiculites-phlébites tropicales, où les filaires et microbes interviennent pour créer des troubles lymphatiques et vasculaires, il existe des cas de funiculite aiguë où la filaire de Bancroft intervient seule en touchant le canal déférent.

Manson disait, au sujet de l'orchite filarienne : « Je crois pouvoir avancer que les affections endémiques des testicules des cordons spermatiques et du scrotum sont d'origine filarienne ». L'évolution aiguë des funiculites à marche rapide et à caractère bénin que nous avons rencontrées cadre très bien avec cette opinion. La recherche des microfilaires et la biopsie des lésions seraient évidemment les meilleurs moyens de renseignements en attendant qu'un test sérologique spécifique puisse être déterminé.

Les accidents généraux des brûlures et leur traitement d'après le professeur Benhamou (Alger) [*Paris Médical*, 6 octobre 1945]. J. Lereboullet.

Les acquisitions nouvelles concernant, d'une part, le traitement du choc, d'autre part le traitement de l'infection ont notablement modifié le traitement des brûlures graves et le font envisager sous un jour moins empirique et peut-être un peu moins pessimiste. E. Benhamou (Notes sur la réanimation-transfusion, Direction du Service de santé des troupes coloniales, Alger, août 1944) étudie les accidents des brûlures à la lueur de ces notions nouvelles.

1° Un certain nombre de lois classiques régissent la gravité et le pronostic des brûlures.

La loi de surface est essentielle. D'après cette loi, toute brûlure atteignant plus de 33 p. 100 de la surface cutanée a un pronostic fatal; au delà de 8 p. 100, la mort survient encore dans 18 p. 100 des cas; la table de Berkow permet d'évaluer le pourcentage de la surface cutanée brûlée.

La loi de profondeur distingue les brûlures de premier, deuxième et troisième degrés; celles du premier degré sont sans gravité.

La loi de la région brûlée montre la gravité des brûlures de la face antérieure du thorax, des régions infectables (anus, périnée, bourses), de la face et de la bouche.

La loi de l'âge montre la gravité des brûlures de l'enfant et surtout du nourrisson.

Enfin, la loi de la nature de l'agent vulnérant fait considérer comme plus graves les blessures par flamme.

2° Le film des accidents généraux des brûlures se déroule en cinq bandes :

a. Le choc nerveux, sans gravité, mais qui peut masquer le vrai choc;

b. Le choc secondaire, qui apparaît aux environs de la douzième heure, jamais après la soixante-douzième heure, et traduit une sidération du système nerveux, avec diminution du volume sanguin et hyperperméabilité capillaire. Le blessé est froid, couvert de sueurs, vomit, a soif, son pouls est rapide et petit, sa tension artérielle s'effondre; il est anxieux et agité. Au point de vue humoral, l'ascension du taux de l'hémoglobine en est l'élément essentiel, traduisant un syndrome d'hyperconcentration sanguine dont on retrouve tous les autres éléments : baisse des protéines, hyperazotémie, chute des chlorures, hyper- puis hypoglycémie, hyperpotassémie. Ce choc s'accompagne fréquemment d'une note pulmonaire lorsqu'il y a eu brûlure par flamme.

c. La toxémie aiguë fait son apparition du troisième au cinquième jour. C'est l'hépatonéphrite des brûlés. A ce stade, les accidents s'affirment. La phase d'hépatonéphrite dure trois à quatre jours;

d. La toxémie septique ne survient qu'après les brûlures du troisième degré. Elle se manifeste par une suppuration abondante à streptocoques ou pyocyaniques, de grandes oscillations thermiques, une hémoculture positive, parfois des ulcères duodénaux d'un type très particulier. Elle dure du septième au douzième jour;

e. Enfin, la phase de cicatrisation peut constituer un danger de mort pendant deux à trois mois. La plaie continue à suppurer, entraînant un œdème par hypoprotéinémie, une anémie sévère, de l'azotémie avec hypochlorurémie, chute du taux de l'acide ascorbique et des diverses autres balances, cachexie progressive.

Le malade peut succomber à chacune de ces quatre dernières phases.

3° *Le traitement* devra varier avec chacune de ces phases :

a. Choc nerveux. — Il faut encourager le malade, le réchauffer, soulager ses douleurs par la morphine, surveiller l'apparition du choc secondaire par une fréquente hémoglobinométrie;

b. Choc secondaire. — Son traitement est avant tout prophylactique : oxygénothérapie, réchauffement, et surtout administration de liquides de remplacement. On doit, chez les grands brûlés, injecter jusqu'à 2 litres de plasma dans les quatre premières heures au rythme de C gouttes-minute. Cette injection durera jusqu'à ce que le taux de l'hémoglobine soit abaissé à son chiffre normal.

Le plasma concentré peut être très utile pour lutter contre la perte d'eau, mais elle ne devra être que secondaire lorsque les vaisseaux auront été colmatés par des liquides protéiques. Le régime doit être riche en viande et en aliments salés auxquels on adjoindra du glucose pour éviter de fatiguer le foie. On arrive ainsi à guérir des brûlures couvrant jusqu'à 50 à 60 p. 100 de la surface cutanée;

c. *Toxémie aiguë.* — On se sert d'insuline (15 unités) et de glucose (300 gr.); le médicament de choix est l'extrait cortico-surrénal à la dose de 10 centimètres cubes toutes les deux heures, puis toutes les six heures.

L'apparition d'anémie peut nécessiter des transfusions de sang rouge;

d. *Toxémie septique.* — Elle nécessite l'emploi de sulfamides (sulfadiazine à la dose de 3 à 4 gr. par jour) et de pénicilline. D'importantes transfusions de 1 litre à 1 l. 500 sont nécessaires;

e. *Phase de réparation.* — Il faut faire prendre au malade 2 à 4 grammes de fer par jour, lui prescrire de l'acide ascorbique, de l'huile de foie de morue et de la vitamine D, l'alimenter richement en viande (100 à 200 gr. de protéine par jour) et en sel. Les transfusions devront être pratiquées à doses petites. Une surveillance chirurgicale des plaies pour éviter les attitudes vicieuses est naturellement nécessaire;

4° L'auteur étudie enfin l'utilisation tactique de ces données :

a. Au *poste de secours*, il faut toucher le moins possible au brûlé et se contenter de panser les surfaces découvertes avec de la vaseline aseptique ou de la vaseline boriquée. On peut commencer la sulfamidothérapie préventive. L'injection préventive de plasma ne sera pratiquée que si l'on est à plus de deux heures de l'ambulance de campagne;

b. A *l'ambulance de campagne*, on pratiquera le déchoquage ou la prévention du choc. Un certain nombre de gestes classiques doivent être proscrits : épluchage des brûlures, nettoyage à la brosse et au savon, tannage, qui n'a plus que de rares indications, anesthésie. On doit pratiquer un pansement aseptique occlusif sur toutes les surfaces brûlées avec de la vaseline stérile ou boriquée. On fera un bandage serré et on immobilisera les membres en gouttière ou sous appareil plâtré circulaire, et on pratiquera une sulfamidothérapie préventive. On transfusera d'abord du plasma et du sérum, surtout concentrés, puis du sang rouge;

c. Au *Centre spécial des brûlures.* — Le traitement des brûlés nécessite un personnel entraîné et une organisation spéciale : chambre ou lit aseptique, personnel soignant en tenue aseptique de salle d'opérations (blouse, bottes, bonnet, masque, gants). Les pansements doivent être aseptiques et durent deux heures en moyenne. Le premier pansement est défait au douzième jour. S'il est satisfaisant, on pourra pratiquer des greffes cutanées précoces. S'il existe de la suppuration, celle-ci risque d'être interminable. Il faut alors entreprendre le traitement complexe que nous avons mentionné pour la cinquième phase.

Grâce à la mise en œuvre de ces diverses méthodes, on arrive aujourd'hui à guérir 50 à 70 p. 100 des grands brûlés.

TABLE DES MATIÈRES.

INDEX ALPHABÉTIQUE

DU TOME CENT-TRENTE-CINQUIÈME.

Imprimerie Nationale. J. P. 535035.